



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0021212

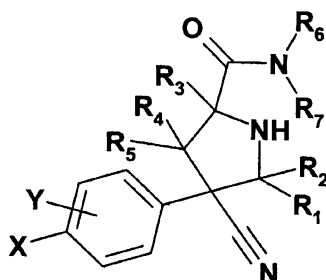
(51)⁷ A61K 35/4025, A61P 35/00, C07D
207/16, 401/06, 401/12, 401/14, 403/06,
403/12, 405/06, 405/12, 409/04, 409/12,
413/12, 417/12, 491/107, A61K 31/40

(13) B

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2011-00866 | (22) | 08.09.2009 | | |
| (86) | PCT/EP2009/061610 | 08.09.2009 | (87) | WO2010/031713A1 | 25.03.2010 |
| (30) | 61/097,884 | 18.09.2008 | US | | |
| | 61/225,633 | 15.07.2009 | US | | |
| (45) | 25.07.2019 | 376 | (43) | 25.10.2011 | 283 |
| (73) | F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland | | | | |
| (72) | DING, Qingjie (US), JIANG, Nan (US), LIU, Jin-Jun (US), ROSS, Tina, Morgan (US), ZHANG, Jing (US), ZHANG, Zhuming (US) | | | | |
| (74) | Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH) | | | | |
-

(54) HỢP CHẤT PYROLIDIN-2-CARBOXAMIT ĐƯỢC THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



I

trong đó X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ và R₇ là như được mô tả ở đây và các chất đồng phân đối ảnh và các muối dược dụng và các este của chúng. Các hợp chất này được sử dụng làm các tác nhân chống ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrolidin -2-carboxamit được thể.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

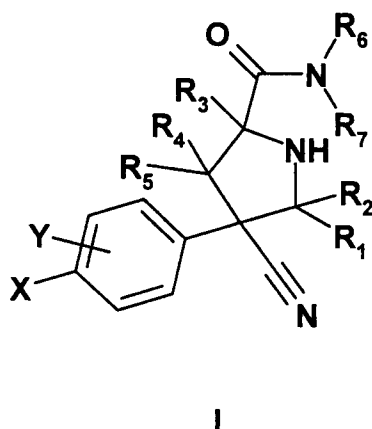
p53 là protein ức chế khối u đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ chống lại sự phát triển của bệnh ung thư. Nó bảo vệ sự toàn vẹn của tế bào và ngăn ngừa sự lan rộng của các dòng vô tính của tế bào bị tổn thương vĩnh viễn bằng cách kích thích ngừng phát triển và hoặc gây chết tế bào. Với mức phân tử, p53 là nhân tố phiên mã có thể hoạt hoá nhóm các gen liên quan đến quá trình điều chỉnh chu trình tế bào và gây chết tế bào. p53 là chất ức chế chu trình tế bào hiệu nghiệm được điều chỉnh chặt chẽ bởi MDM2 ở mức tế bào. MDM2 và p53 tạo ra vòng điều khiển hồi tiếp. MDM2 có thể gắn kết với p53 và ức chế khả năng chuyển hoạt hoá các gen được điều chỉnh bởi p53. Ngoài ra, MDM2 tạo ra sự suy thoái phụ thuộc ubiquitin của p53. p53 có thể hoạt hoá quá trình biểu hiện của gen MDM2, vì vậy làm tăng mức tế bào của protein MDM2. Vòng điều khiển hồi tiếp đảm bảo rằng cả MDM2 và p53 được giữ ở mức thấp trong các tế bào tăng sinh bình thường. MDM2 còn là đồng nhân tố đối với E2F, nó đóng vai trò chính trong quá trình điều chỉnh chu trình tế bào.

Tỷ lệ của MDM2 với p53 (E2F) bị rối loạn điều chỉnh ở nhiều bệnh ung thư. Phân tử thường xuất hiện sai hỏng ở ở gen p16INK4/p19ARF, ví dụ đã được chứng minh là có tác động đến sự suy thoái protein MDM2. Việc ức chế sự tương tác của MDM2-p53 trong các tế bào ung thư với p53 kiểu hoang sẽ làm tích tụ p53, ngừng phát triển và hoặc gây chết tế bào. Vì vậy, các chất đối kháng MDM2 có thể tạo ra phương pháp mới để điều trị bệnh ung thư như các tác nhân đơn hoặc kết hợp với phổ rộng của các liệu pháp chống khối u khác. Tính khả

thi của phương pháp này đã được chứng minh bằng cách sử dụng các công cụ đại phân tử khác nhau để ức chế sự tương tác của MDM2-p53 (ví dụ các kháng thể, các oligonucleotit đối nghĩa, các peptit). MDM2 còn có thể gắn kết với E2F qua vùng gắn kết bảo toàn như p53 và hoạt hoá quá trình phiên mã phụ thuộc E2F của xyclin A, điều này gợi ý rằng các chất đối kháng MDM2 có thể có tác dụng đối với các tế bào đột biến p53.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức



trong đó

X được chọn từ nhóm gồm có H, F, Cl, Br, I, xyano, nitro, etynyl, xyclopropyl, metyl, etyl, isopropyl, vinyl và metoxy;

Y là một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alkyl thấp, xycloalkyl, alkoxy thấp, alkenyl thấp, xycloalkenyl, alkynyl thấp, aryl, heteroaryl, dị vòng, COOR', OCOR', CONR'R'', NR'COR'', NR''SO₂R', SO₂NR'R'' và NR'R'', trong đó

R' và R'' độc lập được chọn từ H, alkyl thấp được thế hoặc không được thế, xycloalkyl thấp được thế hoặc không được thế, alkenyl thấp được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl thấp được thế hoặc không được thế, aryl

được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế; và

trong trường hợp R' và R'' có thể độc lập liên kết để tạo ra cấu trúc vòng được chọn từ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế,

một trong R₁ và R₂ được chọn từ nhóm gồm có alkyl thấp, alkyl thấp được thế, alkenyl thấp, alkenyl thấp được thế, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl và xycloalkenyl được thế và nhóm còn lại là hydro hoặc alkyl thấp;

R₃ là H hoặc alkyl thấp;

một trong R₄ và R₅ được chọn từ nhóm gồm có alkyl thấp, alkyl thấp được thế, alkenyl thấp, alkenyl thấp được thế, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl, và xycloalkenyl được thế và nhóm còn lại là hydro;

R₆ và R₇ được chọn từ nhóm gồm có (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃ giở, (CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_p-

$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{COR}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$,
 $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-$

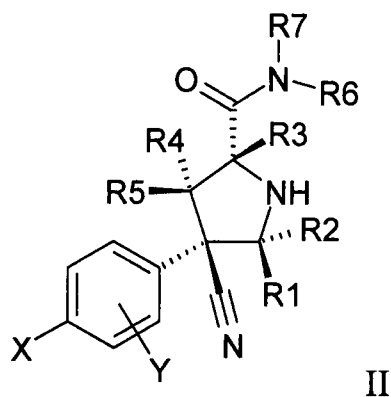
COOR' , $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{R}'$,
 $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}'$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{SOR}'$ và $\text{SO}_2\text{R}'$ trong đó R' và R'' có cùng định nghĩa như xác định ở trên;

m , n và p độc lập là từ 0 đến 6;

và các muối được dụng và các este của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Được ưu tiên là các hợp chất có công thức I có cấu trúc hoá học lập thể như được thể hiện bằng công thức II



trong đó

X được chọn từ nhóm gồm có H, F, Cl, Br, I, xyano, nitro, etynyl, xyclopropyl, metyl, etyl, isopropyl, vinyl và metoxy;

Y là một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alkyl thấp, xycloalkyl, alkoxy thấp, alkenyl thấp, xycloalkenyl, alkynyl thấp, aryl, hetereoaryl, dị vòng, COOR' , OCOR' , $\text{CONR}'\text{R}''$, $\text{NR}'\text{COR}''$, $\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ và $\text{NR}'\text{R}''$ trong đó

R' và R'' độc lập được chọn từ H hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế, xycloalkyl thấp được thế hoặc không được thế, alkenyl thấp được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl thấp được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế, và

trong đó R' và R'' có thể độc lập liên kết để tạo ra cấu trúc vòng được chọn từ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế;

R₁ được chọn từ nhóm gồm có alkyl thấp, alkyl thấp được thế, alkenyl thấp, alkenyl thấp được thế, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl và xycloalkenyl được thế;

R₂ là hydro hoặc alkyl thấp;

R₃ là H hoặc alkyl thấp;

R₅ được chọn từ nhóm gồm có alkyl thấp, alkyl thấp được thế, alkenyl thấp, alkenyl thấp được thế, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl và xycloalkenyl được thế;

R₄ là hydro;

R₆ và R₇ được chọn từ nhóm gồm có (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR',

$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{R}'$, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}'$, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$,
 $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}'$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}'$,
 $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{COR}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-$

$\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}'$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{R}'$,
 $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}'$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{SOR}'$ và $\text{SO}_2\text{R}'$ trong đó R' và R'' có cùng định nghĩa như xác định ở trên;

m , n , và p độc lập là từ 0 đến 6;

và các muối được dụng và các este của chúng.

Được ưu tiên đặc biệt là các hợp chất có công thức II trong đó

X là F, Cl hoặc Br;

Y là một đến hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alkyl thấp, xycloalkyl, alkoxy thấp, alkenyl thấp, xycloalkenyl thấp và alkynyl thấp;

R_1 được chọn từ nhóm gồm có alkyl thấp, alkyl thấp được thế, alkenyl thấp, alkenyl thấp được thế, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl và xycloalkenyl được thế;

R_2 là hydro;

R_3 là H;

R_5 được chọn từ nhóm gồm có aryl, aryl được thế, heteroaryl và heteroaryl được thế;

R_4 là hydro;

R_6 và R_7 được chọn từ nhóm gồm có $(CH_2)_n-R'$, $(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2)_n-SR'$, $(CH_2)_n-SOR'$, $(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2)_n-SO_3$ giở, $(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $-COR'$, $-SOR'$ và SO_2R' trong đó

R' và R'' độc lập là được chọn từ H, alkyl thấp, alkyl thấp được thế, xycloalkyl thấp, xycloalkyl thấp được thế, alkenyl thấp, alkenyl thấp được thế, xycloalkenyl thấp, xycloalkenyl thấp được thế, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, hoặc dị vòng được thế, và trong đó R' và R'' còn có thể độc lập liên kết để tạo ra cấu trúc dị vòng được chọn từ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế;

m , n và p độc lập là 0 đến 6; và

các muối được dụng và các este của chúng.

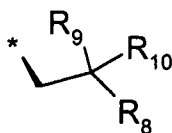
Được ưu tiên hơn nữa là các hợp chất có công thức II trong đó

X là F, Cl hoặc Br;

Y là nhóm thế một lần được chọn từ H hoặc F; và

R_1 được chọn từ nhóm gồm có alkyl thấp, alkyl thấp được thế, alkenyl thấp, alkenyl thấp được thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl và xycloalkenyl được thế.

Được ưu tiên hơn R_1 là alkyl thấp được thế được chọn từ



trong đó cả R_8, R_9 là metyl, hoặc liên kết để tạo ra nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclopentyl;

R_{10} là $(CH_2)_m-R_{11}$;

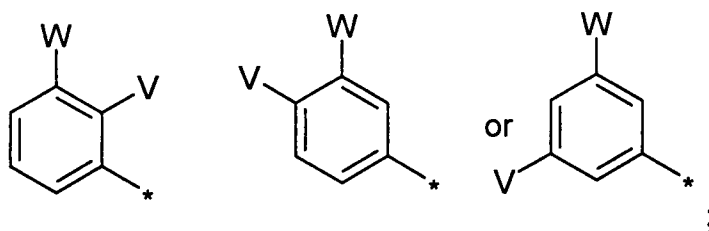
m là 0, 1 hoặc 2;

R_{11} được chọn từ hydro, hydroxyl, alkyl thấp, alkoxy thấp, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng hoặc dị vòng được thế,

R_2 là H;

R_3 là H;

R_5 là phenyl thế được chọn từ:



W là F, Cl hoặc Br;

V là H hoặc F;

R₄ là hydro;

một trong R₆ và R₇ là hydro và nhóm còn lại là (CH₂)_n-R';

n là 0 hoặc 1 và

R' được chọn từ aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng hoặc dị vòng được thế.

Được ưu tiên đặc biệt là các hợp chất được chọn từ nhóm gồm có

(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

dimetylamil của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril,

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-oxo-2-pyrolidin-1-yl-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril,

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril,

(4-hydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-pyrolidin-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-piperazin-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

metyl este của axit (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyril,

axit (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyril,

(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3,3-dimetyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl) pyrolidin-2-carboxylic,

(2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-cacbonyl) pyrolidin-3-cacbonitril,

2-(3,4-dimethoxy-phenyl)ethyl amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-1-hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-amit của axit (2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[2-(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-ethyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-xyclopropyl-ethyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac-(3-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-propyl)-carbamic,

(3-amino-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(1-axetyl-piperidin-4-ylamino)-propyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-3-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclopentylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[2-(2-hydroxy-etoxy)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-axetyl-amino-etyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-imidazol-1-yl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-4-hydroxy-3-metyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

xyclopropylmetoxy-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-ethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-ethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5,5-diethyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isopropyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butyl-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-4-(4-flo-phenyl)-pyrolidin-2-carboxylic

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-3-(3-flo-phenyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-[5-clo-2-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxy-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(quinolin-3-ylmetyl)-amit của axit rac(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

4-hydroxy-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-ethyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic,

piperidin-4-ylamit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-metansulfonylpiperidin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-metyl-cacbonyl-piperidin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-benzoyl-piperidin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

isopropylamit của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic,

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit 2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng,

[1-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng,

{1-[2-methyl-2-((R)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano - 5-(2,2-dimethylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-((R)-3-amino-2-hydroxy-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-{2-[(R)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-propylamino)-propoxy]-2-methyl-propyl}-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-{2-[(R)-2-hydroxy-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-propoxy]-2-methyl-propyl}-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-methyl-2-((S)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano - 5-(2,2-dimethylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-((S)-3-amino-2-hydroxy-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-((S)-2,3-dihydroxy-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-((S)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl)-amit thuộc axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

axit rac-((S)-3-[2-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-yl)-1,1-dimethyl-etoxy]-2-hydroxy-propylamino}-axetic,

{1-[2-((S)-2-hydroxy-3-methylamino-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl }-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-((R)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-((R)-2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-(2-hydroxy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-((R)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

2-triflometyl-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

4-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-hydroxy-2-hydroxymetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[2-(2-amino-etoxy)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-metansulfonyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-metansulfonyl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac-4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-xyclohexylamino-1-carboxylic,

muối của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexylamin trifloaxetic,

rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl - N-metansulfonamit,

rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl - N-metansulfonamit,

rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl - (1,1-dioxo)-2-isothiazolidin,

rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl - ure,

N-[1-(2-hydroxy etyl)-piperidin-4-yl]amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

amit của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-sulfonic,

axit rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-axetic,

rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-bis-(2-metoxy-etyl)-axetamit,

rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-bis-(2-hydroxy-etyl)-axetamit,

rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(3-metoxy-propyl)-axetamit,

rac 2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-axetamit,

rac (2S,3R,4S,5R)-4-(3-clo-2-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril,

rac 2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N-[2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-axetamit,

rac 2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N-((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-axetamit,

metyl este của axit rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetic,

muối hydroclorua của axit rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetic,

rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetamit,

rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-N,N-bis-(2-hydroxy-etyl)-axetamit,

rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo 2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-etyl)-N-metyl-axetamit,

rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-propyl)-axetamit,

tert-butyl este của axit rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-axetic,

muối của axit triflo axetic cộng rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-axetic,

carbamoylmetyl-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

muối của axit triflo axetic cộng {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-axetic,

etyl este của axit rac 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo - 2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino} - benzoic,

(3-carbamoyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

axit rac 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

(3-hydroxymetyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac (3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-propyl)-carbamic,

(3-amino-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(aminosulfonyl-amino)-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac 2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

tert-butyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

etyl este của axit rac 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic,

(2-carbamoyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-carbamoyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

etyl este của axit rac 2- $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic,

axit rac 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic,

axit rac 2- $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic,

(3-xyano-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

2-hydroxy-2-metyl-propyl este của axit rac 3- $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic,

(3-metansulfonylamino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-uredo-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-metylsulfanyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-metansulfinyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

axit 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

(3-carbamoyl-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-amino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-axetyl-amino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

etyl este của axit rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino }-thiazol-4-carboxylic

(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-metylsulfanyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic,

axit 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic,

axit 4- $\{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic,

(4-carbamoyl-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-carbamoyl-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-metansulfonylamino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-triflo-metansulfonylamino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(2-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(2-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4 -clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4 -clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

etyl este của axit rac 5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino }-2-flo-benzoic,

[3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-carbamoyl-3-clo-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-clo-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-flo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-flo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-clo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-clo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac 4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-flo-benzoic,

(4-etylcarbamoyl-3-flo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

axit rac 4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-flo-benzoic,

(6-metoxi-pyridin-3-yl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

metyl este của axit rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic,

metyl este của axit rac 4-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic,

(4-clo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-clo-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-clo-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

metyl este của axit rac 4-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metoxi-benzoic,

axit rac 3-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic,

axit rac 4-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic,

(4-axetyl-amino-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-axetyl-amino-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metoxy-benzoic,

metyl este của axit rac 5-brom-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metoxy-benzoic,

metyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metyl-benzoic,

metyl este của axit rac 2-Clo-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

metyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-triflometyl-benzoic,

axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metyl-benzoic,

axit rac 2-Clo-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

[4-(2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]thiazol-3-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benzyloxy-cacbonyl-2-metyl-propyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metoxycacbonyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dietyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-metyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxo-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxo-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-hydroxymetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-etyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin - 2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropyl-metyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropyl-metyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohex-3-enylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohexylmetyl) - pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[4-(2-hydroxy-etoxy)-2,2-dimetyl-butyl]-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-axetyl-amino-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-metansulfonylamino-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-benzoyl-amino-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(5-metyl-furan-2-yl)-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[3-(4-metoxi-phenyl)-2,2-dimetyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexyl-metyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit 2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-(3-hydroxy-azetidin-1-cacbonyl)-pyrolidin-3-cacbonitril,

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

metyl este của axit rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-nicotinic,

thuộc rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-N-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-nicotinamit,

(6-axetyl-amino-pyridin-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[5-((S)-1,2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl) -pyrolidin-2-carboxylic,

(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

metyl este của axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-furan-2-carboxylic,

axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-furan-2-carboxylic,

amit của axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-furan-2-carboxylic,

(6-clo-pyridazin-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-metyl-pyridin-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

metyl este của axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic,

axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic,

axit 5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic

(2-metoxy-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-hydroxy-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-axetyl-phenyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(2-brom-axetyl)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(2-dimetyl-amino-axetyl)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

axit rac-(5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-axetic,

axit rac-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-yl)-axetic,

(1H-imidazol-4-ylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-clo-2-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptan-6-cacbonyl)-pyrolidin-3-cacbonitril,

axit rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-azetidin-carboxylic,

(2-[1,2,3]triazol-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-carbamoylmetyl-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-metansulfonylamino-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-((S)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng,

{1-[2-((S)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng,

axit rac-1-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-xyclopropan carboxylic,

[1-(4-hydroxy-piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-axetyl-thiophen-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-carbamoyl-thiophen-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-((S)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

metyl este của axit rac-4-{\[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

axit rac-4-{\[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

metyl este của axit rac-4-{\[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

axit rac-4-{\[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

metyl este của axit rac-4-{\[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

thuộc axit rac-4-{\[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

metyl este của axit rac-4-{\[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

axit rac-4-{\[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

metyl este của axit rac-4-{\[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic, và

axit rac-[4-(3-{\[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-ylmetyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-axetic.

Theo bản mô tả, trong đó chỉ dẫn các nhóm khác nhau có thể được thể bằng 1-5 hoặc, tốt hơn là 1-3 phần tử thể, độc lập được chọn từ nhóm gồm có alkyl thấp, alkenyl-thấp, alkynyl-thấp, dioxo-alkylen-thấp (tạo thành, ví dụ, nhóm benzodioxyl), halogen, hydroxy, CN, CF₃, NH₂, N(H, alkyl-thấp), N(alkyl-thấp)₂, aminocacbonyl, carboxy, NO₂, alkoxy-thấp, thio-alkoxy-thấp, alkylsufonyl-thấp, aminosufonyl, alkylcacbonyl-thấp, alkylcacbonyloxy-thấp, alkoxycacbonyl-thấp, alkyl-thấp-cacbonyl-NH, flo-alkyl-thấp, flo-alkoxy-thấp, alkoxy-thấp-cacbonyl-alkoxy-thấp, carboxy-alkoxy-thấp, carbamoyl-alkoxy-thấp, hydroxy-alkoxy-thấp, NH₂-alkoxy-thấp, N(H, alkyl-thấp)-alkoxy-thấp, N(alkyl-thấp)₂-alkoxy-thấp, alkyl-thấp-1-oxiranyl-alkoxy-thấp-alkyl-thấp, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, (1,1-dioxo)-2-isothiazolidin, 3-alkyl sulfinyl-thấp, dị vòng được thể hoặc không được thể, vòng aryl được thể hoặc không được thể, vòng heteraryl được thể hoặc không được thể, triflo-alkylsufonylamino-thấp-aryl, alkyl sulfonylaminocacbonyl-thấp, alkyl sulfonylaminocacbonyl-thấp-aryl, hydroxycarbamoyl-phenyl, benzyloxy-alkoxy-thấp, amino-sufonyl được thể mono- hoặc di-alkyl thấp và alkyl-thấp có thể được thể tùy ý bằng halogen, hydroxy, NH₂, N(H, alkyl-thấp) hoặc (alkyl-thấp)₂. Các phần tử thể ưu tiên đối với xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl và các nhân dị vòng là halogen, alkoxy thấp, alkyl thấp, hydroxycacbonyl, carboxy, carboxy alkoxy thấp, oxo và CN. Các phần tử thể được ưu tiên đối với alkyl là alkoxy và N(alkyl thấp)₂.

Thuật ngữ “alkyl” đề cập đến các nhóm hydrocacbon bão hoà mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, bao gồm các nhóm có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, các phần tử thể alkyl có thể là các phần tử thể alkyl thấp. Thuật ngữ “alkyl thấp” đề cập đến các nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và theo một số phương án từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, và s-pentyl.

Như được sử dụng ở đây, “xycloalkyl” nhằm đề cập đến hệ một vòng hoặc nhiều vòng ổn định bất kỳ mà bao gồm chỉ các nguyên tử cacbon, vòng bất kỳ

trong số chúng là bão hoà, và thuật ngữ “xycloalkenyl” nhằm đề cập đến hệ một vòng hoặc nhiều vòng ổn định bất kỳ bao gồm chỉ các nguyên tử cacbon, với ít nhất một vòng của chúng không bão hoà một phần. Tốt hơn là “xycloalkyl” như được sử dụng ở đây bao gồm 3 đến 10 nguyên tử cacbon và “xycloalkenyl” gồm 5 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, adamantyl, xyclooctyl, các bixycloalkyl, bao gồm các bixyclooctan như [2.2.2]bixyclooctan hoặc các [3.3.0]bixyclooctan, các bixyclononan như [4.3.0]bixyclononan, và các bixyclodecan như [4.4.0]bixyclodecan (decalin), hoặc các hợp chất spiro. Các ví dụ về các xycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopentenyl hoặc xyclohexenyl.

Thuật ngữ “alkenyl” như được sử dụng ở đây có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo không bão hoà mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một liên kết kép và có từ 2 đến 6, tốt hơn là 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về “nhóm alkenyl” này là vinyl, etenyl, alyl, isopropenyl, 1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-etyl-1-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl và 5-hexenyl.

Thuật ngữ “alkynyl” như được sử dụng ở đây có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo không bão hoà mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một liên kết ba và có từ 2 đến 6, tốt hơn là 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về “nhóm alkynyl” này là etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl và 5-hexynyl.

Thuật ngữ “halogen” như được sử dụng trong các định nghĩa có nghĩa là flo, clo, brom, hoặc iot, tốt hơn là flo và clo.

“Aryl” có nghĩa là gốc hydrocacbon vòng cacbon thơm, một vòng hoặc hai vòng, hoá trị một, tốt hơn là hệ vòng thơm có 6-10 cạnh. Các nhóm aryl

được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphtyl, tolyl, và xylyl. Trong đó nhóm aryl là hai vòng, nhóm được ưu tiên là nhóm 1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl.

“Heteroaryl” có nghĩa là hydrocacbon thơm, tốt hơn là hydrocacbon thơm một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 cạnh, trong đó 1 đến 4, tốt hơn là 1 đến 3 nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Các nhóm heteroaryl được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thienyl, furyl, indolyl, pyrrolyl, pyridinyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, quinolinyl, pyrimidinyl, triazolyl được thế hoặc không được thế bằng imidazol và tetrazolyl được thế hoặc không được thế.

Trong trường hợp aryl hoặc heteroaryl là hai vòng thì cần hiểu rằng một vòng có thể là aryl trong khi vòng còn lại là heteroaryl và cả hai được thế hoặc không được thế. Trong trường hợp các hệ nhân hai vòng thì hai vòng có thể ngưng tụ (ví dụ nghĩa là trong naphtyl) hoặc liên kết qua một liên kết đơn (ví dụ nghĩa là trong biphenyl).

“Dị vòng” hoặc “nhân dị vòng” có nghĩa là hydrocacbon không thơm, đơn vòng hoặc hai vòng, có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn là 5 đến 8 cạnh, được thế hoặc không được thế, trong đó từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh. Các ví dụ bao gồm pyrrolidin-2-yl; pyrrolidin-3-yl; piperidinyl; morpholin-4-yl và các loại tương tự mà lần lượt có thể được thế. “Nguyên tử khác loại” có nghĩa là nguyên tử được chọn từ N, O và S.

“Alkoxy, alkoxyl hoặc alkoxy thấp” đề cập đến nhóm alkyl thấp bất kỳ trong số các nhóm alkyl thấp nêu trên gắn với nguyên tử oxy. Các nhóm alkoxy thấp thông thường bao gồm metoxy, etoxy, isopropoxy hoặc propoxy, butyloxy và các loại tương tự. Cũng bao gồm trong nghĩa của alkoxy là nhiều chuỗi mạch bên alkoxy, ví dụ etoxy etoxy, metoxy etoxy, metoxy etoxy etoxy và các loại

tương tự và các chuỗi mạch bên alkoxy được thế, ví dụ dimethylamino etoxy, diethylamino etoxy, dimetoxi-phosphoryl metoxy và các loại tương tự.

“Dược dụng” như chất mang, tá dược dược dụng, v.v.. có nghĩa là về cơ bản là không độc và có thể chấp nhận về mặt dược lý cho đối tượng sử dụng hợp chất cụ thể.

“Muối dược dụng” đề cập đến các muối cộng axit hoặc các muối cộng bazơ thông thường vẫn giữ được hiệu quả và các đặc tính sinh học của các hợp chất theo sáng chế và được tạo ra từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc thích hợp hoặc các bazơ hữu cơ có hoặc vô cơ. Các muối cộng axit mẫu bao gồm các loại thu được từ các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit sulfamic, axit phosphoric và axit nitric, và các loại thu được từ các axit hữu cơ như axit p-toluensulfonic, axit salixylic, axit metansulfonic, axit oxalic, axit succinic, axit citric, axit malic, axit lactic, axit fumaric, axit trifloaxetic và các loại tương tự. Các muối cộng bazơ mẫu bao gồm các loại thu được từ amoni, kali, natri và, amoni hydroxit bậc bốn, ví dụ như, tetrametylamonihydroxit. Việc cải biến hoá học hợp chất dược (tức là dược chất) thành muối là kỹ thuật đã biết rõ đối với các nhà hoá học dược để thu được tính ổn định, tính hút ẩm, tính chảy và độ tan vật lý và hoá học của các hợp chất. Xem, *ví dụ*, Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6th Ed. 1995) at pp. 196 and 1456- 1457.

Các hợp chất có công thức **I** và **II** cũng như các muối của chúng có ít nhất một nguyên tử cacbon không đối xứng như các hỗn hợp raxemic hoặc các chất đồng phân lập thể khác nhau. Các chất đồng phân có thể được tách bằng các phương pháp tách đã biết, ví dụ phép sắc ký.

Các hợp chất đề cập ở đây và bao gồm bởi công thức **I** và **II** nêu trên có thể thể hiện hiện tượng hồ biến hoặc hiện tượng đồng phân cấu trúc. Sẽ dự tính là sáng chế bao gồm bất kỳ dạng hồ biến hoặc đồng phân cấu trúc nào của các hợp chất đó, hoặc các hỗn hợp của các dạng này, và không giới hạn ở bất kỳ

dạng hồ biến hoặc đồng phân cấu trúc nào được mô tả trong các công thức nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị hoặc kiểm soát các rối loạn tăng sinh tế bào, đặc biệt là các rối loạn ung thư. Các hợp chất và các chế phẩm chứa các hợp chất này có thể được đặc biệt sử dụng để điều trị hoặc kiểm soát các khối u rắn, ví dụ các khối u vú, ruột kết, phổi và tiền liệt tuyến.

Vì vậy, theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I và II được sử dụng làm thuốc, đặc biệt được sử dụng làm thuốc để điều trị bệnh ung thư, đặc biệt hơn là các khối u rắn, và đặc biệt nhất là các khối u vú, ruột kết, phổi và tiền liệt tuyến.

Lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế có nghĩa là lượng hợp chất có tác dụng ngăn ngừa, làm giảm hoặc cải thiện các triệu chứng của bệnh hoặc kéo dài sự sống của bệnh nhân cần điều trị. Việc xác định lượng hữu hiệu nằm trong kỹ năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Lượng hữu hiệu hoặc liều hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi trong các giới hạn rộng và có thể được xác định theo cách đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Liều này sẽ được điều chỉnh theo các nhu cầu riêng biệt ở từng trường hợp cụ thể bao gồm (các) hợp chất đặc hiệu được sử dụng, cách sử dụng, tình trạng cần điều trị, cũng như bệnh nhân cần điều trị. Nói chung, đối với trường hợp sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hoá cho người trưởng thành nặng khoảng 70 Kg, thì liều lượng hàng ngày nằm trong khoảng từ 10 mg đến 10,000 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 200 mg đến 1,000 mg, sẽ là thích hợp, mặc dù giới hạn cao hơn có thể được vượt quá khi được chỉ định. Liều hàng ngày có thể được cung cấp dưới dạng liều đơn hoặc các liều chia nhỏ, hoặc để sử dụng ngoài đường tiêu hoá, nó có thể được truyền liên tục.

Các chế phẩm theo sáng chế bao gồm các loại thích hợp để sử dụng qua đường miệng, mũi, cục bộ (bao gồm sử dụng trong miệng và dưới lưỡi), sử dụng qua trực tràng, âm đạo và/hoặc sử dụng ngoài đường tiêu hoá. Các chế phẩm có

thể có mặt một cách thuận tiện dưới dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ nào đã biết rõ trong lĩnh vực dược. Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ cần điều trị, cũng như cách sử dụng cụ thể. Lượng hoạt chất có thể kết hợp với chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ thường là lượng của hợp chất có công thức I tạo ra hiệu quả điều trị. Nói chung, trong một trăm phần trăm, lượng này sẽ nằm trong khoảng từ 1 phần trăm đến khoảng chín chín phần trăm hoạt chất, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 phần trăm đến 70 phần trăm, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 10 phần trăm đến 30 phần trăm.

Các phương pháp để bào chế các chế phẩm hoặc dược phẩm bao gồm bước kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất mang và, tùy ý, một hoặc nhiều các thành phần phụ trợ. Nói chung, các chế phẩm được bào chế bằng cách trộn đều và kỹ hợp chất theo sáng chế với các chất mang lỏng, hoặc các chất mang rắn nghiền mịn, hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm.

Các chế phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể có dạng viên nang, viên nhện, các bao nhỏ, viên tròn, viên nén, viên thuốc hình thoi (nhờ sử dụng các chất cơ bản tạo hương vị, thường là đường và acacia hoặc tragacan), bột, hạt, hoặc dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước, hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nước trong dầu, hoặc dưới dạng cồn ngọt hoặc xiro, hoặc dưới dạng các viên ngậm (nhờ sử dụng bazơ trợ, như gelatin và glycerin, hoặc đường và acacia) và/hoặc nước xúc miệng và các loại tương tự, mỗi loại chứa một lượng hợp chất theo sáng chế được xác định trước làm hoạt chất. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng viên thuốc to, thuốc tễ hoặc bột nhão

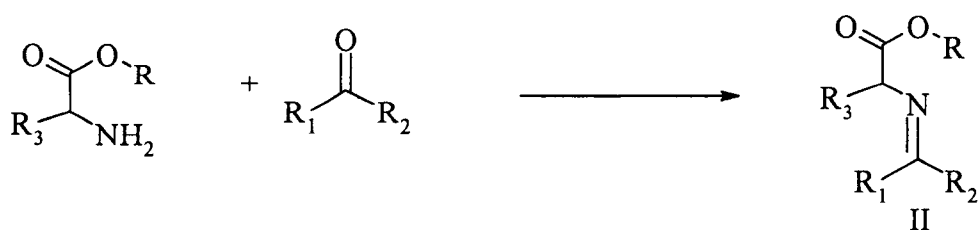
“Lượng hữu hiệu” có nghĩa là lượng mà có tác dụng để ngăn ngừa, làm giảm hoặc cải thiện các triệu chứng của bệnh hoặc kéo dài sự sống của bệnh nhân cần điều trị.

“IC₅₀” đề cập đến nồng độ của hợp chất cụ thể cần để ức chế 50% hoạt tính xác định đặc hiệu. IC₅₀ có thể được xác định, không kể những loại khác, như được mô tả sau đây.

Sáng chế đề xuất các phương pháp để tổng hợp pyrrolidin-2-carboxamit. Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các phương pháp thích hợp để tổng hợp các hợp chất đó được đưa ra trong các ví dụ.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được tổng hợp theo các sơ đồ chung dưới đây. Quá trình biến đổi chính là quá trình thêm vòng hội tụ [2+3] emin **II** và olefin **III** hoạt hoá để tạo ra các hợp chất pyrrolidin-3-cacbonitril **IV** theo cách hiệu quả và lập thể chọn lọc.

Các chất ban đầu hoặc có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các quy trình điều chế các hợp chất trung gian **II** và **III** được minh hoạ trong **Sơ đồ 1** và **2**. Nói chung, aldehyt hoặc keton chọn lọc thích hợp có thể được phản ứng với glyxin tert-butyl este hoặc glyxin metyl este để tạo ra imin **II** và được sử dụng làm sản phẩm thô (**Sơ đồ 1**).



Các chất phản ứng và các điều kiện: R là tert-butyl hoặc metyl

(1) Nếu R₁ hoặc R₂ là H, CH₂Cl₂, nhiệt độ trong phòng, qua đêm;

(2) Nếu cả R₁ và R₂ không là H, etanol, 100°C, 48 giờ;

Sơ đồ 1

Hợp chất trung gian có công thức **III** có thể được tạo ra từ phản ứng ngưng tụ xúc tác bằng bazơ của phenyl axetonitril và aldehyt được thể chọn lọc thích hợp. Phản ứng tiến hành theo cách lập thể chọn lọc cao với chất đồng phân Z làm sản phẩm chính hoặc duy nhất.

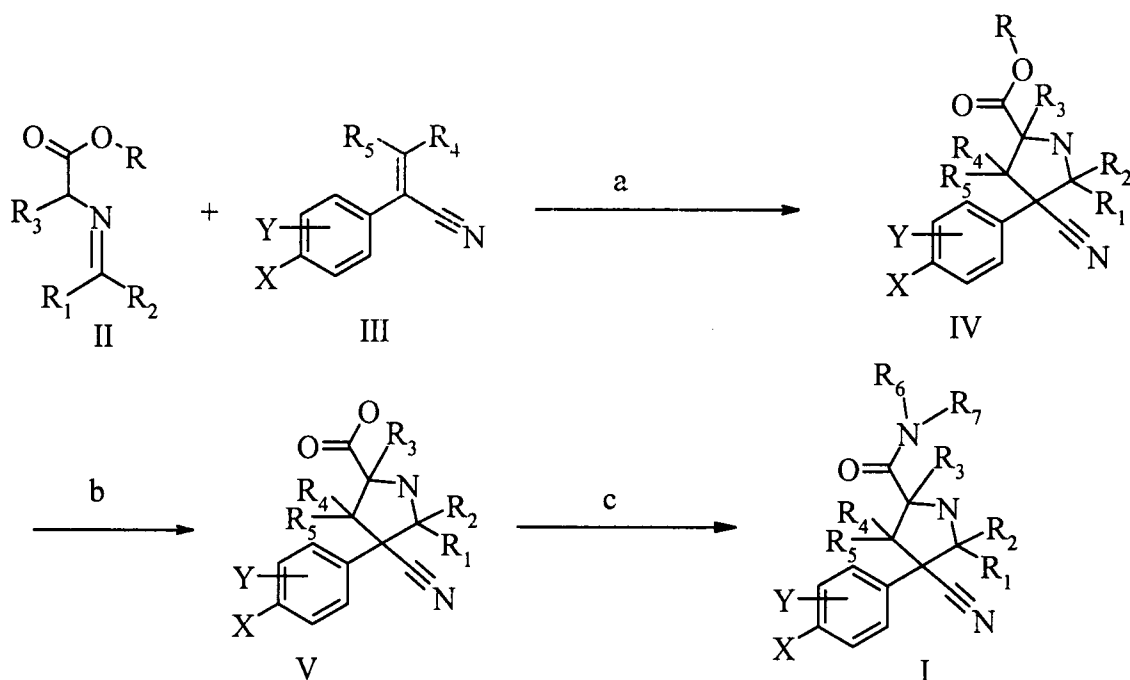


Các chất phản ứng và các điều kiện:

Nếu R₅ là H, dung dịch nước NaOH, iPrOH, nhiệt độ trong phòng, 5 phút hoặc NaOMe, MeOH, 50°C, 3 giờ

Sơ đồ 2

Như minh họa trong **Sơ đồ 3**, pyrrolidin có công thức **IV** có thể được tạo ra từ các hợp chất trung gian **II** và **III** bằng phản ứng thêm vòng hội tụ lưỡng cực 1,3 tạo ra bởi axit lewis AgF và triethylamin. Các phản ứng thêm vòng [2+3] của azomethin ylid lưỡng cực 1,3 với các olefin dipolarphile để tạo ra sự hình thành vòng pyrrolidin được mô tả trong các phương pháp đã công bố bao gồm tài liệu Jorgensen, K. A. et al (*Org. Lett.* **2005**, Vol 7, No. 21, 4569-4572), Grigg, R. et al (*Tetrahedron*, **1992**, Vol 48, No. 47, 10431-10442; *Tetrahedron*, **2002**, Vol 58, 1719-1737), Schreiber, S. L. et al (*J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10174-10175), và Carretero, J. C. et al (*Tetrahedron*, **2007**, 63, 6587-6602). Các hợp chất **IV** sau đó được chuyển hoá thành axit **V** tiếp theo tạo ra amit bằng các amin khác nhau nhờ sử dụng HATU làm chất phản ứng kết hợp để tạo ra các hợp chất có công thức **I**. Quá trình tạo ra amit từ **V** thành **I** có thể cũng đạt được dưới các điều kiện khác nhờ sử dụng EDCI và HOBt hoặc oxalyl clorua làm chất phản ứng kết hợp để hoạt hoá axit **V**.



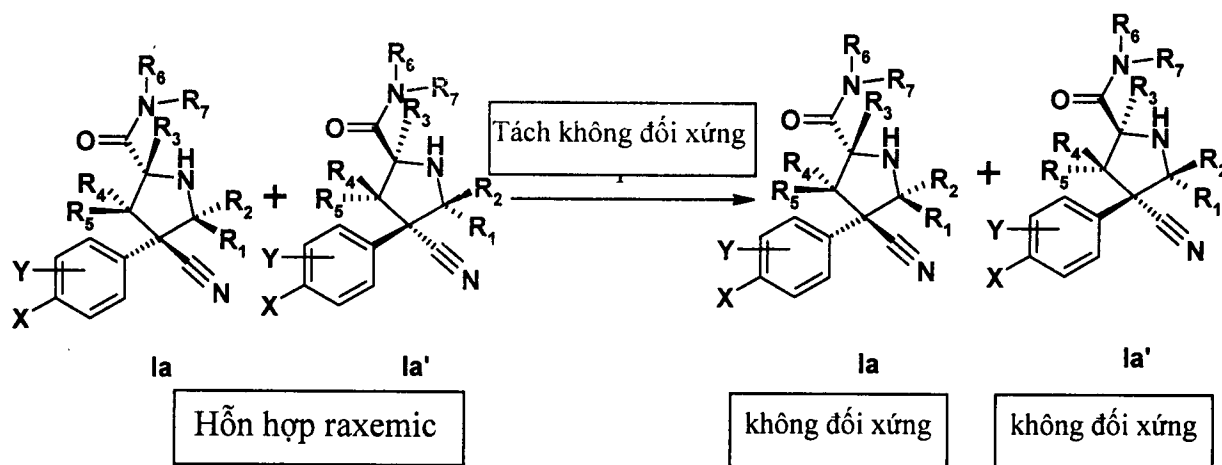
Các chất phản ứng và các điều kiện:

- AgF, Net_3 , CH_2Cl_2 hoặc $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, nhiệt độ trong phòng, 18 giờ;
- 1) Nếu R là tert-butyl, H_2SO_4 đậm đặc; hoặc TFA, CH_2Cl_2 , nhiệt độ trong phòng, 18 giờ;
 hoặc 2) Nếu R là metyl, NaOH hoặc LiOH, H_2O và MeOH và THF, nhiệt độ trong phòng, 18 giờ;
- HNR_6R_7 , HATU, $i\text{Pr}_2\text{Net}$, CH_2Cl_2 , nhiệt độ trong phòng, 18 giờ

Sơ đồ 3

Quy trình theo sơ đồ 3 tạo ra phương án khác theo sáng chế.

Các hợp chất pyrolidin **I**, **IV**, **V** được điều chế bắt đầu ở dạng hỗn hợp raxemic và có thể được tách không đối xứng nhờ sử dụng phép sắc ký siêu lỏng không đối xứng (SFC) hoặc HPLC không đối xứng hoặc phép sắc ký cột không đối xứng. Ví dụ, hỗn hợp raxemic của hợp chất **Ia** và **Ia'** có thể được dễ dàng hoà tan trong hai chất đồng phân đối ảnh không đối xứng giàu hoặc tinh khiết quang bằng cách tách nhờ sử dụng phép sắc ký siêu lỏng không đối xứng (SFC). (Sơ đồ 4).



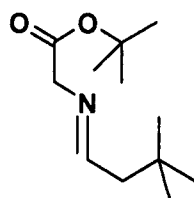
Sơ đồ 4

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp theo các kỹ thuật đã biết. Các ví dụ và tài liệu tham khảo dưới đây được đưa ra để giúp hiểu sáng chế, phạm vi thực của sáng chế được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Ví dụ 1a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic

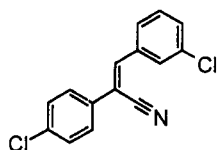


M. W. 213,32 $C_{12}H_{23}NO_2$

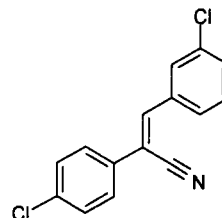
Hỗn hợp của glyxin tert-butyl este (Alfa) (2,71 g, 20,0 mmol) và 3,3-dimetyl-butyraldehyd (Alfa) (2,21 g, 21,0 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần còn lại được làm khô *trong chân không* để tạo ra tert-butyl este của axit [3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic (4,29 g, 100%) dưới dạng dầu không màu, dầu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 1b

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-clo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril



RO5302754-000



M. W. 274,2 $C_{15}H_9Cl_2N$

Phương pháp A.

Thêm nhỏ giọt NaOH 4N (5 mL) vào dung dịch chứa 4-clobenzyl xyanua (5,62 g, 4,00 mmol) và 3-clo-benzaldehyt (Aldrich) (6,06 g, 4,00 mmol) trong iPrOH (250 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút để tạo ra huyền phù màu trắng. Chất rắn được lọc và rửa bằng nước và iPrOH và sau đó làm khô qua đêm *trong chân không* để tạo ra (Z)-3-(3-clo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (9,33 g, 85,1%) dưới dạng bột màu trắng, bột này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp B.

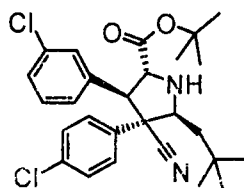
Thêm từ từ dung dịch metanol (Aldrich, 25% khối lượng) chứa natri metoxit (10 mL, 44 mmol) vào dung dịch chứa 4-clobenzyl xyanua (Aldrich) (4,5 g, 30 mmol) và 3-clo-benzaldehyt (Aldrich) (4 g, 29 mmol) trong metanol (150 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt và được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp trở nên đục, và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Chất rắn kết tủa màu trắng được rửa bằng nước, metanol lạnh, và sau đó làm khô *trong chân không* để tạo ra mẻ sản phẩm mong muốn thứ nhất (5,5 g). Phần dịch lọc được cô, pha loãng bằng nước, trung hoà bằng dung dịch nước HCl đến độ "pH" 7, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc;các

hexan = 1:20, tiếp theo là 1:10) để thu được mẻ sản phẩm mong muốn thứ hai (1,6 g). Hai mẻ được kết hợp để thu được (Z)-3-(3-clo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (7,1 g, 88%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₁₅H₉Cl₂N [M⁺]: 273,0112, theo thực tế: 273,0113.

Ví dụ 1c

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 487,5 C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂

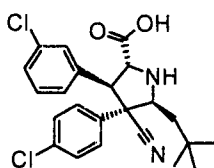
Thêm một phần trietyl amin (4,2 g, 40,00 mmol) và AgF (2,53 g, 20,00 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit [3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic (4,26 g, 20,00 mmol) và (Z)-3-(3-clo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (5,48 g, 20,00 mmol) trong ClCH₂CH₂Cl (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được tôi bằng NH₄Cl bão hoà và chiết bằng CH₂Cl₂. Pha hữu cơ được tách, lọc bằng Xelit và làm khô bằng Na₂SO₄. Sau đó hỗn hợp được tách và được cô. Phần còn lại được nghiền thành bột với EtOAc và nHexan, và các chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và nước cái được cô và được tinh chế thêm bằng cột chưng nhanh (SiO₂, 1-20% của EtOAc trong các hexan) để thu được tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (6,65 g, 68,2%; HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 487,1914, theo thực tế: 487,1910) và tert-

butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,86 g, 8,8%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 487,1914, theo thực tế: 487,1910).

Ví dụ 1d

Điều chế hợp chất trung gian axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

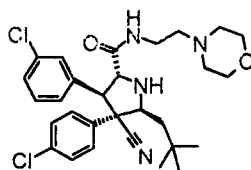


M. W. 431,4 C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (3,78 g, 7,75 mmol) trong H₂SO₄ đậm đặc (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được rót lên nước đá và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô. Phần còn lại sau đó được nghiền thành bột với EtOAc và nHexan và các chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và rửa với ete để thu được axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (3,60 g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm: HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 431,1288, theo thực tế: 431,1287.

Ví dụ 1e

Điều chế (2-morpholin-4-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



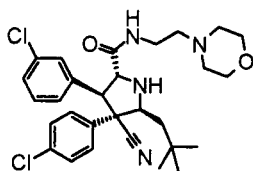
M. W. 543,5 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (61,0 mg, 0,14 mmol), 2-morpholin-4-yl-etylamin (36,0 mg, 0,28 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 106,0 mg, 0,28 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (38,8 mg, 0,30 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng tháp chưng nhanh SiO_2 (20-100% của EtOAc trong các hexan) để thu được (2-morpholin-4-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (60,5 mg, 86,4%) dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 543,2288, theo thực tế: 523,2284.

Ví dụ 1f

Điều chế (2-morpholin-4-yl-etyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

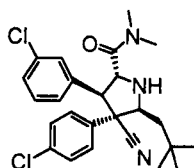


M. W. 543,5 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$

Sản phẩm racemic thu được ở trên (**Ví dụ 1e**, 45 mg) được tách thêm bằng cột không đối xứng SFC để tạo ra-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (13,1 mg, 29,1%) và (2-morpholin-4-yl-ethyl)-amit của axit (2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic (14,6 mg, 32,4%).

Ví dụ 2

Điều chế dimetylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



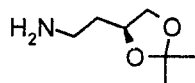
M. W. 458,4 $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (61,0 mg, 0,14 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với dimetylamin (1,0 M trong THF, 2 mL), HATU (106,0 mg, 0,28 mmol) và iPr_2NEt (38,8 mg, 0,30 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để thu được dimetyl amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (57,8 mg, 90,0%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$: 458,1761, theo thực tế: 458,1757.

Ví dụ 3a

Điều chế hợp chất trung gian 2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin



M. W. 145,20 $C_7H_{15}NO_2$

Bước A.

Thêm nhỏ giọt metansulfonyl clorua (13,4 mL, 0,17 mol) vào dung dịch chứa (4S)-(+)-4-(2-hydroxyetyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan (Aldrich) (21,1 g, 0,14 mol) và trietylamin (40 mL, 0,28 mol) trong diclometan (250 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ, sau đó nước được thêm vào. Lóp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, được cô để thu được 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl este của axit metansulfonic dưới dạng dầu màu vàng (31,7 g, 98%).

Bước B.

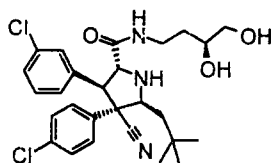
Thêm NaN_3 (46 g, 0,71 mol) vào dung dịch chứa 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl este của axit metansulfonic (31,7 g, 0,14 mol) trong N,N-dimetylformamit (200 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 70 giờ. Sau đó hỗn hợp được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lóp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối vài lần, làm khô bằng $MgSO_4$, được cô để thu được (S)-4-(2-azido-etyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan dưới dạng dầu màu vàng (21,3 g, 88%).

Bước C.

Huyền phù của (S)-4-(2-azido-etyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan dưới dạng dầu màu vàng (18,7 g, 0,11 mol) và PtO_2 (2,5 g) trong etyl axetat (100 mL) được lắc mạnh trong Parr dưới khí H_2 (50 psi) trong 18 giờ. Hỗn hợp được lọc qua miếng đệm xelit ngắn. Phần dịch lọc được cô để thu được 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin dưới dạng dầu không màu (14 g, 88%).

Ví dụ 3b

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



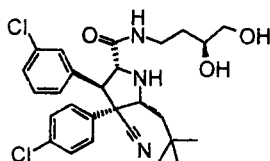
M. W. 518,5 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (431,4 mg, 1,00 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d**, 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (217,5 mg, 1,5 mmol), HATU (570,30 mg, 1,50 mmol) và iPr_2NEt (258,6 mg, 2,00 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và phần còn lại được xử lý với PPTS (cat) trong MeOH (20 mL) ở 120 °C trong 5 phút bằng lò phản ứng vi sóng CEM. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần còn lại được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng cột chưng nhanh SiO_2 (5% của MeOH trong EtOAc) để thu được ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (450,0 mg, 86,7%) dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 518,1972, theo thực tế: 518,1970.

Ví dụ 3c

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

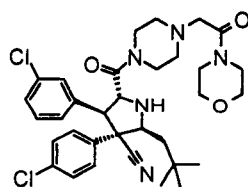


M. W. 518,5 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

Sản phẩm raxemic thu được ở trên (**Ví dụ 3b**, 450.0 mg) được tách thêm bằng cột không đối xứng SFC để thu được ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl -propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (178,6 mg, 34,4%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (159,8 mg, 30,8%).

Ví dụ 4

Điều chế rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril



M. W. 626,6 $C_{35}H_{41}Cl_2N_5O_3$

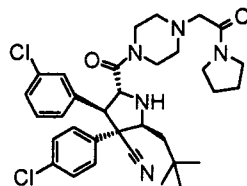
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (61,0 mg, 0,14 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 1-morpholin-4-yl-2-piperazin-1-yl-etanon (65,0 mg, 0,30 mmol), HATU (106,0 mg, 0,28 mmol) và iPr_2NEt (38,8 mg, 0,30 mmol) trong

CH₂Cl₂ (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để thu được rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrrolidin-3-cacbonitril (45,5 mg, 51,9%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₅H₄₁Cl₂N₅O₃+ H [(M+H)⁺]: 626,2659, theo thực tế: 626,2654.

Ví dụ 5

Điều chế rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrrolidin-3-cacbonitril



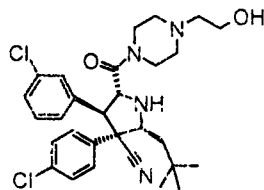
M. W. 610,6 C₃₃H₄₁Cl₂N₅O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (61,0 mg, 0,14 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 2-piperazin-1-yl-1-pyrrolidin-1-yl-etanon (65,0 mg, 0,33 mmol), HATU (106,0 mg, 0,28 mmol) và iPr₂NEt (38,8 mg, 0,30 mmol) trong CH₂Cl₂ (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để thu được rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-Clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrrolidin-3-cacbonitril (60,5 mg, 70,8%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₃H₄₁Cl₂N₅O₂+ H [(M+H)⁺]: 610,2710, theo thực tế: 610,2708.

Ví dụ 6

Điều chế rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-5-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril

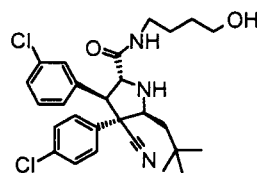
M. W. 543,5 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (61,0 mg, 0,14 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 2-piperazin-1-yl-etanol (65,0 mg, 0,50 mmol), HATU (106,0 mg, 0,28 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (38,8 mg, 0,30 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để thu được rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril (48,3 mg, 63,5%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₃₆Cl₂N₄O₂+ H [(M+H)⁺]: 543,2288, theo thực tế: 543,2284.

Ví dụ 7

Điều chế (4-hydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

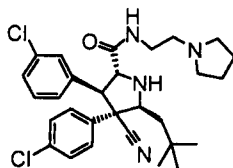
M. W. 502,4 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-

propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (61,0 mg, 0,14 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 4-methylamino-butan-1-ol (44,5 mg, 0,50 mmol), HATU (106,0 mg, 0,28 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (38,8 mg, 0,30 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để thu được (4-hydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (30,5 mg, 43,4%). HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}^+[(\text{M} + \text{H})^+]$: 502,2023, theo thực tế: 502,2020.

Ví dụ 8

Điều chế (2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

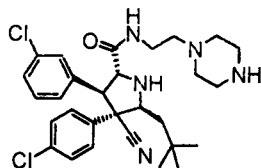


M. W. 527,5 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (82,2 mg, 0,20 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 2-pyrrolidin-1-yl-etylamin (34,2 mg, 0,30 mmol), HATU (76,0 mg, 0,20 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (38,8 mg, 0,30 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để thu được (2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (50,6 mg, 64,0%). HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O} + \text{H}^+[(\text{M} + \text{H})^+]$: 527,2339, theo thực tế: 527,2338.

Ví dụ 9

Điều chế (2-piperazin-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

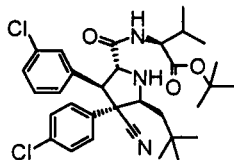


M. W. 542,6 $C_{29}H_{37}Cl_2N_5O$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (82,2 mg, 0,20 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 2-piperazin-1-yl-etylamin (38,7 mg, 0,30 mmol), HATU (76,0 mg, 0,20 mmol) và iPr_2NEt (38,8 mg, 0,30 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để thu được (2-piperazin-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (45,9 mg, 58,0%). HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{37}Cl_2N_5O + H [(M+H)^+]$: 542,2448, theo thực tế: 542,2445.

Ví dụ 10a

Điều chế tert-butyl este của axit (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc



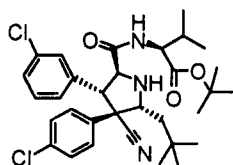
M. W. 586,6 $C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (82,2 mg, 0,20 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với (S)-2-amino-3-methylbutyrate (38,7 mg, 0,30 mmol), HATU (76,0 mg, 0,20 mmol) và iPr_2NEt (38,8 mg, 0,30 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để thu được (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc (45,9 mg, 58,0%).

propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (215,7 mg, 0,50 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với tert-butyl este của axit (S)-2-amino-3-metyl-butyric (125,4 mg, 0,60 mmol), HATU (210,1,0 mg, 0,60 mmol) và iPr₂NEt (129,3 mg, 1,00 mmol) trong CH₂Cl₂ (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để tạo ra tert-butyl este của axit (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyric (95,0 mg, 32,4%) sau khi tách bằng cột. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₂H₄₁Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺]: 586,2602, theo thực tế: 586,2598.

Ví dụ 10b

Điều chế tert-butyl este của axit (S)-2-{[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyric



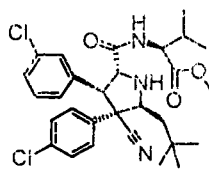
M. W. 586,6 C₃₂H₄₁Cl₂N₃O₃

Quá trình tách bằng cột từ ví dụ nêu trên (**Ví dụ 10a**) thu được tert-butyl este của axit (S)-2-{[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyric (98,0 mg, 33,4%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₂H₄₁Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺]: 586,2601, theo thực tế: 586,2598.

Ví dụ 10c

Điều chế metyl este của axit (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyric



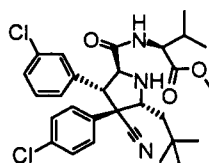
M. W. 544,5 $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_3$

Quá trình tách bằng cột từ ví dụ nêu trên (**Ví dụ 10a**) thu được hỗn hợp của tert-butyl este của axit (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc và tert-butyl este của axit (S)-2-{[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc (45,8 mg, 15,6%). Hỗn hợp được xử lý với 2N H_2SO_4 (xúc tác) trong MeOH (1 mL) ở 120°C trong 10 phút nhờ sử dụng lò phản ứng vi sóng CEM để thu được sau khi tinh chế bằng PR-HPLC: metyl este của axit (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc (15,5 mg, 36,5%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$: 544,2128, theo thực tế: 544,2127.

Ví dụ 10d

Điều chế metyl este của axit (S)-2-{[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc



M. W. 544,5 $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_3$

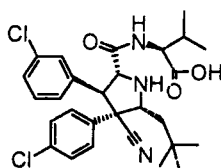
Quá trình tách bằng cột từ ví dụ nêu trên (**Ví dụ 10a**) thu được hỗn hợp của tert-butyl este của axit (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-

phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc và tert-butyl este của axit (S)-2-{[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc (45,8 mg, 15,6%). Hỗn hợp được xử lý với H₂SO₄ 2N (xúc tác) trong MeOH (1 mL) ở 120°C trong 10 phút nhờ sử dụng lò phản ứng vi sóng CEM để thu được sau khi tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% của MeCN/nước): metyl este của axit (S)-2-{[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc (13,5 mg, 31,8%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺]: 544,2128, theo thực tế: 544,2126.

Ví dụ 11

Điều chế axit (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc



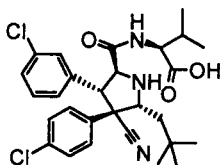
M. W. 530,5 C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₃

Hỗn hợp của tert-butyl este của axit (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc (86,0 mg, 0,15 mmol) được điều chế trong Ví dụ 10a và H₂SO₄ 2 N (0,5 mL) trong MeCN (1 mL) được gia nhiệt tới 120°C trong 10 phút bằng lò phản ứng vi sóng CEM. Sau đó hỗn hợp được cô và phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% của MECN/nước) để tạo ra: axit (S)-2-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc (45,1 mg, 58,0%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$: 530,1972, theo thực tế: 530,1971.

Ví dụ 12

Điều chế axit (S)-2-{[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc



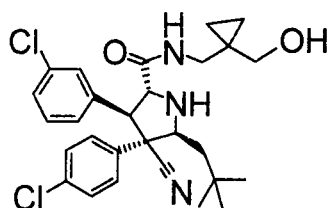
M. W. 530,5 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$

Hỗn hợp của tert-butyl este của axit (S)-2-{[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc (90 mg, 0,15 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 10b** và H_2SO_4 2 N (0,5 mL) trong MeCN (1 mL) được gia nhiệt tới $120^\circ C$ trong 10 phút bằng lò phản ứng vi sóng CEM. Sau đó hỗn hợp được cô và phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% của MeCN/nước) để tạo ra: axit (S)-2-{[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyríc (45,8 mg, 56,3%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$: 530,1972, theo thực tế: 530,1971.

Ví dụ 13

Điều chế (1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



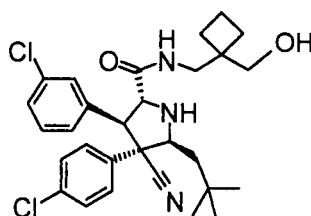
M. W. 514,50 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d**, (1-aminometyl-xyclopropyl)-metanol (30,3 mg, 0,3 mmol), HATU (76,0 mg, 0,2 mmol) và iPr_2NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% của MeCN/nước) để tạo ra (1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (23,9 mg, 24,7%) dưới dạng bột màu trắng.

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$: 514,2023, theo thực tế: 514,2024.

Ví dụ 14

Điều chế (1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-Clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



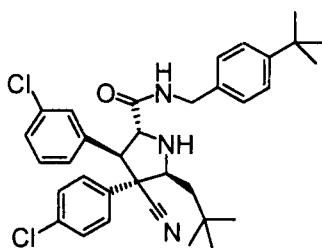
M. W. 528,53 $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với (1-aminometyl-xyclobutyl)-metanol (34,5 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để tạo ra (1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (11,2 mg, 10,6%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 528,2179, theo thực tế: 528,2179.

Ví dụ 15

Điều chế 4-tert-butyl benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



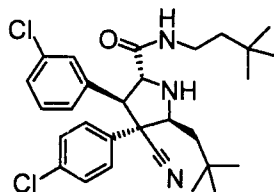
M. W. 576,62 $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 4-tert-butylbenzylamin (48,98 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để tạo ra 4-tert-butyl-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (41,8 mg, 36,25%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₄H₃₉Cl₂N₃O + H [(M+H)⁺]: 576,2543, theo thực tế: 576,2541.

Ví dụ 16

Điều chế (3,3-dimetyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl) pyrrolidin-2-carboxylic



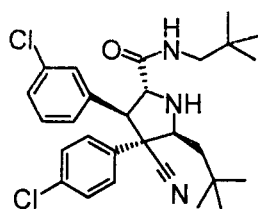
M. W. 514,54 C₂₉H₃₇Cl₂N₃O

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 3,3-dimetylbutylamin (30,36 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và iPr₂NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH₂Cl₂ (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để tạo ra (3,3-dimetyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl) pyrrolidin-2-carboxylic (30,4 mg, 29,5%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₃₇Cl₂N₃O + H [(M+H)⁺]: 514,2387, theo thực tế: 514,2384.

Ví dụ 17

Điều chế (2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



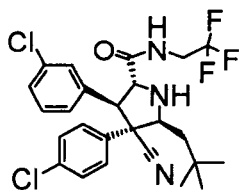
M. W. 500,52 $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong Ví dụ **1d** được phản ứng với 2,2-dimetyl-propylamin (34,2 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và iPr_2NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để tạo ra (2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (24,6 mg, 24,6%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O + H [(M+H)^+]$: 500,2230, theo thực tế: 500,2229.

Ví dụ 18

Điều chế (2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



M. W. 512,41 $C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_3O$

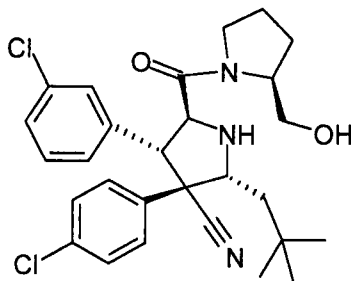
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong Ví dụ **1d**, 2,2,2-trifloetylamin (29,7 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và

$i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Hỗn hợp được cô sau đó được tinh chế bằng tháp chưng nhanh (SiO_2 , 1-20% của EtOAc trong Heptan) để tạo ra (2,2,2-triflo-etyl)-amit (2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (48,1 mg, 46,9%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O} + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 512,1478, theo thực tế: 512,1478.

Ví dụ 19a

Điều chế (2R,3S,4S,5S)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-cacbonyl)-pyrolidin-3-cacbonitril



M. W. 514,494 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$

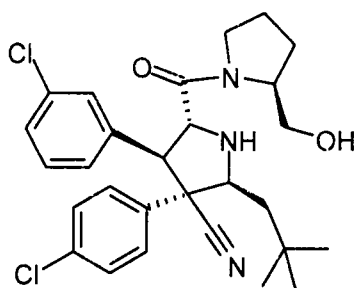
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với (S)-1-pyrolidin-2-yl-metanol (30,3 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (30-95% của MeCN/nước) để tạo ra (2R,3S,4S,5S)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-

phenyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-5-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-cacbonyl)-pyrrolidin-3-cacbonitril (12,0 mg, 11,7%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 514,2023, theo thực tế: 514,2023.

Ví dụ 19b

Điều chế (2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-5-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-cacbonyl) pyrrolidin-3-cacbonitril



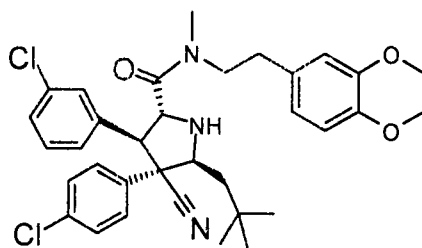
M. W. 514,494 C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂

Quá trình tách bằng phép sắc ký đảo pha từ ví dụ nêu trên (Ví dụ 19a) tạo ra (2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-5-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-cacbonyl) pyrrolidin-3-cacbonitril (18,1 mg, 17,6%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 514,2023, theo thực tế: 514,2023.

Ví dụ 20

Điều chế [2-(3,4-dimetoxy-phenyl)-etyl]-metyl-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



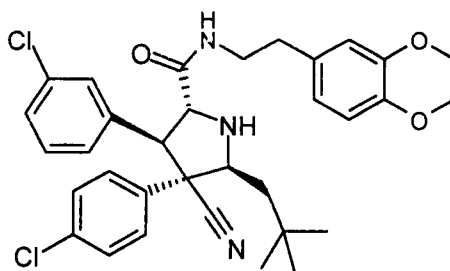
M. W. 608,606 $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl - propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol) được điều chế trong Ví dụ **1d** được phản ứng với [2-(3,4-dimetoxy-phenyl)-etyl]-metyl-amin (58,6 mg, 0,3 mmol), HATU (76,0 mg, 0,2 mmol) và iPr_2NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) để tạo ra [2-(3,4-dimetoxy-phenyl)-etyl]-metyl-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl - propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (57,3 mg, 48,26%) dưới dạng bột màu trắng.

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 608,2441, theo thực tế: 608,2437.

Ví dụ 21

Điều chế 2-(3,4-dimetoxy-phenyl)etyl amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



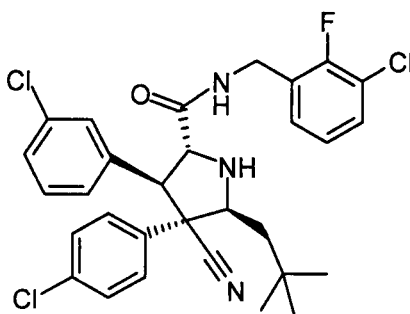
M. W. 594,579 $C_{33}H_{37}Cl_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 2-(3,4-dimetoxy-phenyl)etyl amin (30,3 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) tới ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để tạo ra 2-(3,4-dimetoxy-phenyl)etyl amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (53,6 mg, 45,07%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 594,2285, theo thực tế: 594,2283.

Ví dụ 22

Điều chế 3-clo-2-flo-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



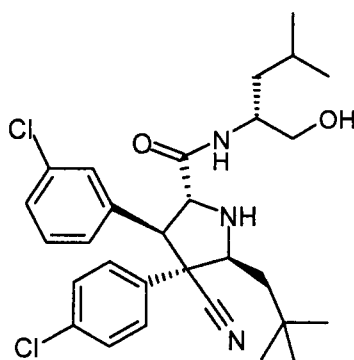
M. W. 572,936 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 3-clo-2-flo-benzyl amin (47,9 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để tạo ra 3-clo-2-flo-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (24,5 mg, 21,4 %).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₀H₂₉Cl₃FN₃O + H [(M+H)⁺]: 572,1433, theo thực tế: 572,1431.

Ví dụ 23a

Điều chế (R)-1-hydroxymetyl-3-metyl-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



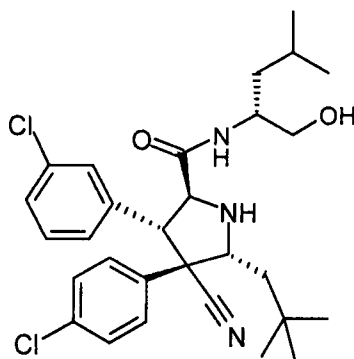
M. W. 530,54 C₂₉H₃₇Cl₂N₃O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d**, (R)-2-amino-4-metyl-pentan-1-ol (35,16 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và iPr₂NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH₂Cl₂ (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na₂SO₄. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (30-95% của MeCN/nước) để tạo ra (R)-1-hydroxymetyl-3-metyl-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (26,2 mg, 24,7%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₃₇Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 530,2336, theo thực tế: 530,2333.

Ví dụ 23b

Điều chế ((R)-1-hydroxymetyl-3-metyl-butyl)-amit của axit (2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



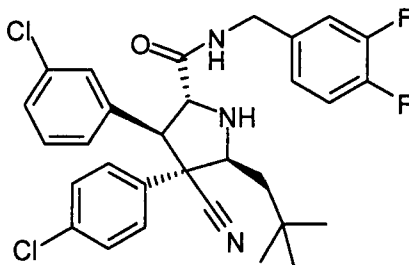
M. W. 530,54 $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2$

Quá trình tách bằng phép sắc ký đảo pha từ ví dụ nêu trên (Ví dụ 23a) tạo ra ((R)-1-hydroxymetyl-3-metyl-butyl)-amit của axit (2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic(23,3 mg, 21,9%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$: 530,2336, theo thực tế: 530,2336.

Ví dụ 24

Điều chế 3,4-diflo-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic



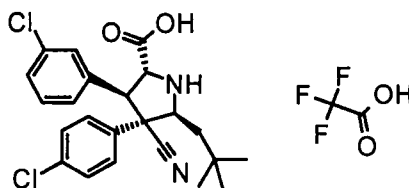
M. W. 556,49 $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 3,4-diflo-benzyl amin (42,94 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra 3,4-diflo-benzyl amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (53,5 mg, 48,1%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O} + \text{H}^+ [(M+H)^+]$: 556,1729, theo thực tế: 556,1728.

Ví dụ 25a

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



M. W. 431,37 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

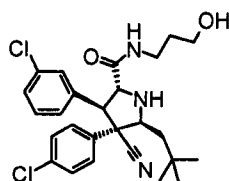
Thêm axit trifloaxetic (10 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 1c** (2 g, 4,12 mmol) trong diclometan (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và được cô. Phần còn lại sau đó được nghiền thành bột với các etyl ete hexan, được cô, làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-

dimethyl -propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,1 g, 94%)

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 431,1288, theo thực tế: 431,1287.

Ví dụ 25b

Điều chế (3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



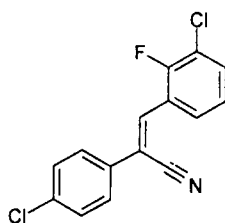
M. W. 488,46 C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl -propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 25a** (0,5 g, 1,1 mmol) được phản ứng với 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,4 g, 5,3 mmol), HATU (0,5 g, 1,31 mmol) và iPr₂NEt (1 g, 7,7 mmol) trong CH₂Cl₂ (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ để tạo ra (3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,56 g, 93%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 488,1866, theo thực tế: 488,1864.

Ví dụ 26a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril

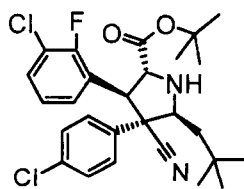


M. W. 292,14 $C_{15}H_8Cl_2FN$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clobenzyl xyanua (8,9 g, 59 mmol) được phản ứng với 3-clo-2-flobenzaldehyt (Oakwood) (10 g, 63 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (15 mL, 66 mmol) trong metanol (300 mL) ở 40°C trong 5 giờ để tạo ra (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (16 g, 92%).

Ví dụ 26b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



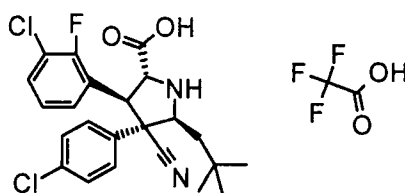
M. W. 505,46 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (2,3 g, 7,9 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 26a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và trietylamin (2 g, 20 mmol) trong 1,2-dicloetan (130 mL) ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (2,7 g, 68%).

Ví dụ 26c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



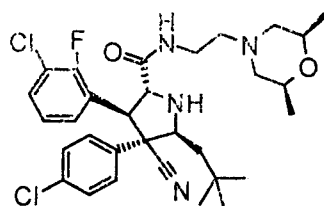
M. W. 449,36 $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 26b** (0,8 g, 1,6 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g, 100%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 449,1194, theo thực tế: 449,1194.

Ví dụ 26d

Điều chế [2-(cis-2,6-dimetyl-morpholin-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

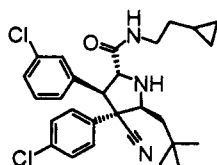


M. W. 589,58 $C_{31}H_{39}Cl_2FN_4O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 26c** (0,20 g, 0,36 mmol) được phản ứng với 4-(2-aminoethyl)-cis-2,6-dimetylmorpholine (Oakwood) (0,20 g, 1,2 mmol), HATU (0,3 g, 0,78 mmol) và iPr_2NEt (0,60 g, 4,6 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra [2-(cis-2,6-dimetyl-morpholin-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,20 g, 94%). HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{31}H_{39}Cl_2FN_4O_2+H [(M+H)^+]$: 589,2507, theo thực tế: 589,2507.

Ví dụ 27

Điều chế (2-xyclopropyl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 498,50 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O$

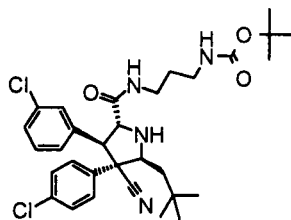
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-

5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 25a** (0,16 g, 0,37 mmol) được phản ứng với 2-xyclopropyletylamin (Bridge Organics) (0,1 g, 1,1 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,3 g, 2 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra (2-xyclopropyl-ethyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,11 g, 37%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 498,2074, theo thực tế: 498,2075.

Ví dụ 28

Điều chế tert-butyl este của axit rac-(3-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-propyl)-carbamic



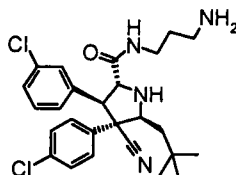
M. W. 587,59 $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 25a** (1 g, 1,8 mmol) được phản ứng với N-Boc-1,3-diaminopropan (Aldrich) (0,7 g, 4 mmol), HATU (1,4 g, 3,7 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2,8 g, 21 mmol) trong CH_2Cl_2 (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(3-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-propyl)-carbamic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,92 g, 87%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₁H₄₀Cl₂N₄O₂ + H [(M+H)⁺]: 587,2550, theo thực tế: 587,2551.

Ví dụ 29

Điều chế (3-amino-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



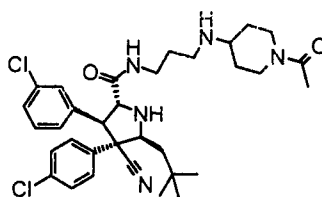
M. W. 487,47 C₂₆H₃₂Cl₂N₄O

Thêm axit trifloaxetic (5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit rac-(3-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-propyl)-carbamic được điều chế trong **Ví dụ 28** (0,9 g, 1,5 mmol) trong diclometan (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và được cô. Phần còn lại sau đó được trung hoà bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng MgSO₄, được cô, làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 3-amino-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g, 100%)

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₆H₃₂Cl₂N₄O+ H [(M+H)⁺]: 487,2026, theo thực tế: 487,2027.

Ví dụ 30

Điều chế [3-(1-axetyl-piperidin-4-ylamino)-propyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



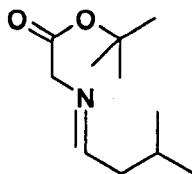
M. W. 640,65 $C_{34}H_{43}Cl_2N_5O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, (3-amino-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl) -4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 29** (0,18 g, 0,37 mmol) được phản ứng với axit 1-axetyl-piperidin-4-carboxylic (Lancaster) (0,7 g, 0,58 mmol), HATU (0,3 g, 0,78 mmol) và iPr_2NEt (0,5 g, 3,9 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra [3-(1-axetyl-piperidin-4-ylamino)-propyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,16g, 67%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{34}H_{43}Cl_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$: 640,2816, theo thực tế: 640,2818.

Ví dụ 31a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [3-Metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic



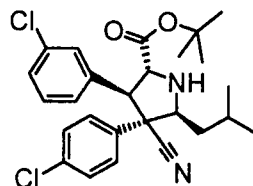
M. W. 199,16 $C_{11}H_{21}NO_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,65 g, 5 mmol) được phản ứng với isovaleraldehyt (Alfa) (0,43 g, 5 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl

este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (0,98 g, 98%).

Ví dụ 31b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic

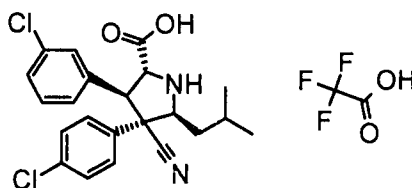


M. W. 473,45 $C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 31a** (2 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (2 g, 7,3 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1b**, AgF (1,3 g, 10 mmol), và triethylamin (2 g, 20 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R, 4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (0,7 g, 20%).

Ví dụ 31c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic



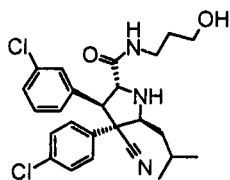
M. W. 417,34 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 31b** (0,4 g, 0,85 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,4 g, 89%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 417,1131, theo thực tế: 417,1131.

Ví dụ 31d

Điều chế (3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic



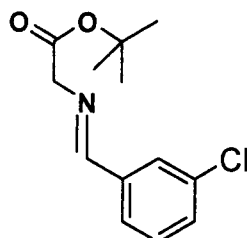
M. W. 474,43 C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 31c** (0,6 g, 1,1 mmol) được phản ứng với 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,4 g, 5,3 mmol), HATU và iPr₂NEt trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra (3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,21 g, 40%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 474,1710, theo thực tế: 474,1710.

Ví dụ 32a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit {[1-(3-Clo-phenyl)-meth-(E)-yliden]-amino}-axetic

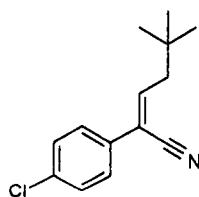


M. W. 253,73 C₁₃H₁₆ClNO₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (1,31 g, 10 mmol) được phản ứng với 3-clobenzaldehyt (Aldrich) (1,4 g, 10 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit {[1-(3-clo-phenyl)-meth-(E)-yliden]-amino}-axetic dưới dạng dầu màu vàng nhạt (2,4 g, 95%).

Ví dụ 32b

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-2-(4-clo-phenyl)-5,5-dimetyl-hex-2-enenitril

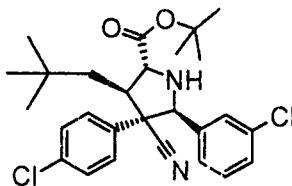


M. W. 233,74 C₁₄H₁₆ClN

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clobenzyl xyanua (4,5 g, 30 mmol) được phản ứng với 3,3-dimetyl-butyraldehyt (Aldrich) (3 g, 30 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (7 mL, 30 mmol) trong metanol (130 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-clo-phenyl)-5,5-dimetyl-hex-2-enenitril dưới dạng dầu không màu (5 g, 71%).

Ví dụ 32c

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-Clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-3-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



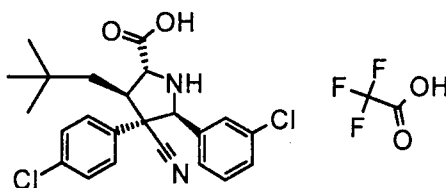
M. W. 487,47 $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit {[1-(3-clo-phenyl)-meth-(E)-yliden]-amino}-axetic được điều chế trong **Ví dụ 32a** (2,6 g, 11 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-clo-phenyl)-5,5-dimetyl-hex-2-enenitril (2 g, 7,9 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 32b**, AgF (1,3 g, 10 mmol), và trietylamin (2,2 g, 22 mmol) trong 1,2-dicloetan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-Clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-3-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,2 g, 31%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 487,1914, theo thực tế: 487,1912.

Ví dụ 32d

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-Clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-3-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



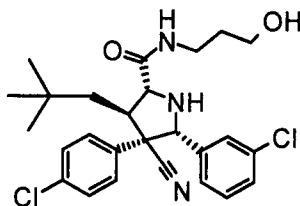
M. W. 431,37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-Clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-3-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 32c** (1,2 g, 2,5 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-Clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-3-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (1,0 g, 76%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 431,1288, theo thực tế: 431,1288.

Ví dụ 32e

Điều chế (3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-3-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



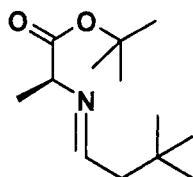
M. W. 488,46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-3-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 32d** (0,6 g, 1,1 mmol) được phản ứng với 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,6 g, 8 mmol), HATU và iPr_2NEt trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra (3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-3-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (0,12 g, 22%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₂+ H [(M+H)⁺]: 488,1866, theo thực tế: 488,1864.

Ví dụ 33a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit (S)-2-[3,3-Dimethyl-but-(E)-ylidenamino]-propionic

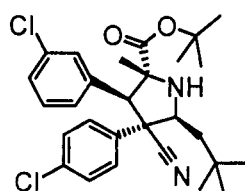


M. W. 227,35 C₁₃H₂₅NO₂

Hỗn hợp của L-alanin tert-butyl este hydroclorua (Bachem) (1,8 g, 10 mmol) và MgSO₄ trong CH₂Cl₂ (100 mL) được bổ sung triethylamin (1,5 g, 15 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và 3,3-dimethyl-butyraldehyd (1 g, 10 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được lọc, và phần dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối, và được cô. Phần còn lại được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra tert-butyl este của axit (S)-2-[3,3-dimethyl-but-(E)-ylidenamino]-propionic dưới dạng dầu không màu (2,3 g, 100%), dầu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 33b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-Clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic



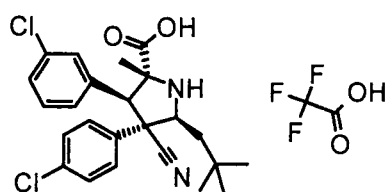
M. W. 501,50 C₂₈H₃₄Cl₂N₂O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit (S)-2-[3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-propionic được điều chế trong **Ví dụ 33a** (2,4 g, 11 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (2,4 g, 8,8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1b**, AgF (1,6 g, 13 mmol), và trietylamin (2,4 g, 24 mmol) trong 1,2-dicloetan (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-Clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (2,4 g, 54%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₃₄Cl₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺]: 501,2070, theo thực tế: 501,2066.

Ví dụ 33c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic

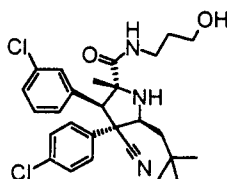
M. W. 445,39 C₂₄H₂₆Cl₂N₂O₂.C₂HF₃O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 33b** (1 g, 2 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g, 98%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₄H₂₆Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 445,1444, theo thực tế: 445,1443.

Ví dụ 33d

Điều chế (3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 502,48 C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 33c** (0,4 g, 0,7 mmol) được phản ứng với 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,4 g, 5,3 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) và iPr₂NEt (1 g, 7,7 mmol) trong CH₂Cl₂ (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ để tạo ra (3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,21 g, 60%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 502,2023, theo thực tế: 502,2021.

Ví dụ 34a

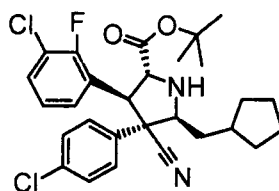
Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [2-Xyclopentyl-eth-(E)-ylidenamino]-axetic

+ -

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,7 g, 5 mmol) được phản ứng với 2-xyclopentylaxetaldehyt (Betapharma) (0,9 g, 8 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2-xyclopentyl-eth-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (1 g, 90%).

Ví dụ 34b

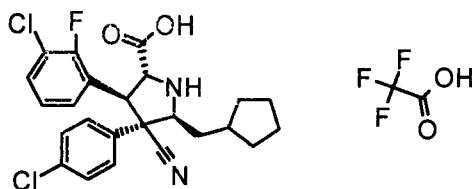
Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclopentylmetyl-pyrolidin-2-arboxylic



Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [2-xyclopentyl-eth-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 34a** (1 g, 4,4 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (0,9 g, 3 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 26a**, AgF (1,3 g, 10 mmol), và triethylamin (2 g, 20 mmol) trong diclometan (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclopentylmetyl-pyrolidin-2-arboxylic dưới dạng bột màu trắng (0,4 g, 26%).

Ví dụ 34c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclopentylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic

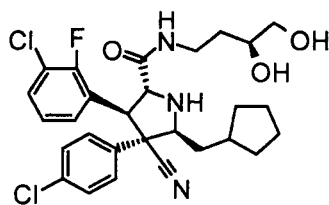


M. W. 461,37 $C_{24}H_{23}Cl_2FN_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl) - 4-xyano-5-xyclopentylmetyl-pyrolidin-2-arboxylic được điều chế trong **Ví dụ 34b** (0,4 g, 0,77 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclopentylmetyl-pyrolidin-2-arboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,5 g, 100%).

Ví dụ 34d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclopentylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 548,48 $C_{28}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

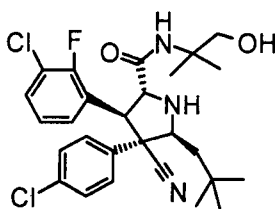
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 3b**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclopentylmetyl-pyrolidin-2-arboxylic được điều chế trong **Ví dụ 34c**

(0,4 g, 0,71 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,2 g, 1,4 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,6 g, 4,7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xycllopentylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,14 g, 36%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 548,1878, theo thực tế: 548,1880.

Ví dụ 35

Điều chế (2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



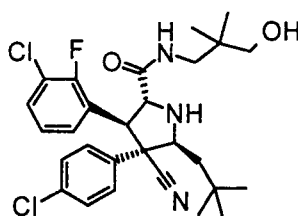
M. W. 520,47 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 26c** (0,2 g, 0,36 mmol) được phản ứng với 2-amino-2-metyl-1-propanol (Fluka) (0,2 g, 2,2mmol), HATU (0,3 g, 0,78 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,5 g, 3,8 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ để tạo ra (2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,17 g, 91%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₂+ H [(M+H)⁺]: 520,1929, theo thực tế: 590,1929.

Ví dụ 36

Điều chế (3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



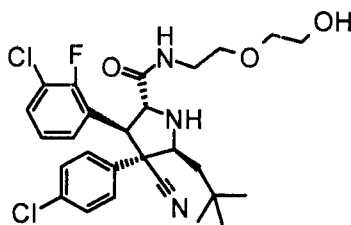
M. W. 534,5 C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 26c** (0,2 g, 0,36 mmol) được phản ứng với 3-amino-2,2-dimetyl-1-propanol (TCI-US) (0,2 g, 2 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmol) và iPr₂NEt (0,2 g, 1,6 mmol) trong CH₂Cl₂ (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra (3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,16 g, 83%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₂+ H [(M+H)⁺]: 534,2085, theo thực tế: 534,2084.

Ví dụ 37

Điều chế [2-(2-hydroxy-etoxy)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



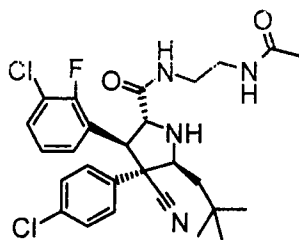
M. W. 536,47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 26c** (0,3 g, 0,54 mmol) được phản ứng với 2-(2-aminoetyl)etanol (Aldrich) (0,15 g, 1,4 mmol), HATU (0,3 g, 0,75 mmol) và iPr_2NEt (0,6 g, 4,8 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ để tạo ra [2-(2-hydroxy-etoxy)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18 g, 62%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 536,1878, theo thực tế: 536,1877.

Ví dụ 38

Điều chế (2-axetyl-amino-etyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



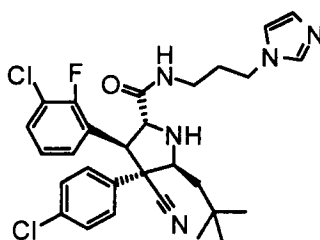
M. W. 533,47 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_4O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 26c** (0,3 g, 0,54 mmol) được phản ứng với N-axetyletylendiamin (Aldrich) (0,15 g, 1,5 mmol), HATU (0,3 g, 0,75 mmol) và iPr_2NEt (0,6 g, 4,8 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ để tạo ra (2-axetyl-amino-etyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,24 g, 83%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{31}Cl_2FN_4O_2 + H [(M+H)^+]$: 533,1881, theo thực tế: 533,1882.

Ví dụ 39

Điều chế (3-imidazol-1-yl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



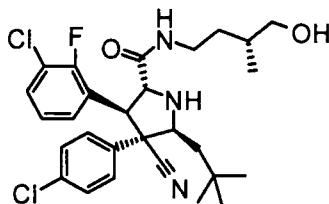
M. W. 556,51 $C_{29}H_{32}Cl_2FN_5O$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 26c** (0,2 g, 0,36 mmol) được phản ứng với 1-(3-aminopropopyl)imidazol (Aldrich) (0,15 g, 1,2 mmol), HATU (0,3 g, 0,75 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,5 g, 3,6 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ để tạo ra (3-imidazol-1-yl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,19 g, 94%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O} + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 556,2041, theo thực tế: 556,2040.

Ví dụ 40

Điều chế ((R)-4-hydroxy-3-metyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 534,5 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$

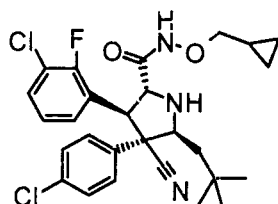
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 26c** (0,16 g, 0,29 mmol) được phản ứng với (R)-4-amino-2-metyl-1-butanol (TCI-US) (0,1 g, 1 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,3 g, 2 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra ((R)-4-hydroxy-3-metyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-

4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g, 65%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₂+ H [(M+H)⁺]: 534,2085, theo thực tế: 534,2084.

Ví dụ 41

Điều chế xyclopropylmetoxy-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



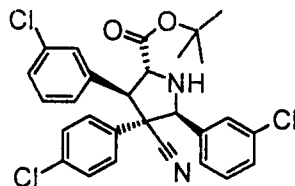
M. W. 518,46 C₂₇H₃₀Cl₂FN₃O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 26c** (0,15 g, 0,27 mmol) được phản ứng với O-xyclopropylmetylhydroxyamin (HUHU Tech) (0,1 g, 1,1 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmol) và iPr₂NEt (0,3 g, 2 mmol) trong CH₂Cl₂ (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra xyclopropylmetoxy-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (30 mg, 21%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₀Cl₂FN₃O₂+H [(M+H)⁺]: 518,1772, theo thực tế: 518,1773.

Ví dụ 42a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



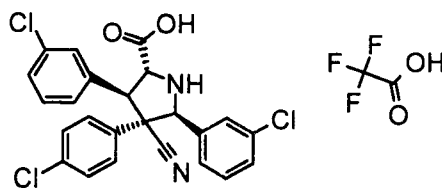
M. W. 527,88 $C_{28}H_{25}Cl_3N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit {[1-(3-Clo-phenyl)-meth-(E)-yliden]-amino}-axetic được điều chế trong **Ví dụ 32a** (2 g, 7,6 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (0,55 g, 2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1b**, AgF (1,3 g, 10 mmol), và triethylamin (1,9 g, 19 mmol) trong diclometan (30 mL) ở 50°C trong 20 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (0,45 g, 44%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{25}Cl_3N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 527,1055, theo thực tế: 527,1051.

Ví dụ 42b

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 471,77 $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2.C_2HF_3O_2$

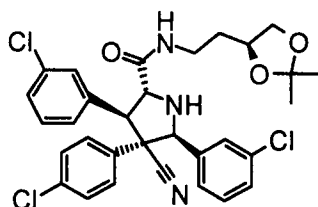
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl) -

4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 42a** (0,45 g, 0,85 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl) - 4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,49 g, 98%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₄H₁₇Cl₃N₂O₂+ H [(M+H)⁺]: 471,0429, theo thực tế: 471,0429.

Ví dụ 42c

Điều chế [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



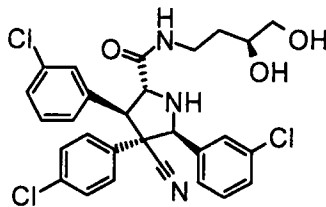
M. W. 598,96 C₃₁H₃₀Cl₃N₃O₃

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 42b** (0,3 g, 0,5 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,3 g, 0,75 mmol) và iPr₂NEt (0,6 g, 4 mmol) trong CH₂Cl₂ (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,25 g, 83%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₁H₃₀Cl₃N₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 598,1426, theo thực tế: 598,1424.

Ví dụ 42d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 558,89 $C_{28}H_{26}Cl_3N_3O_3$

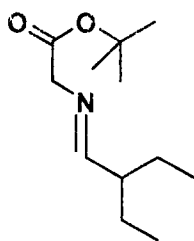
Thêm dung dịch nước HCl (1N, 10 mL) vào dung dịch chứa [2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 42c** (0,4 g, 0,66 mol) trong tetrahydrofuran (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó được cô. Sau đó phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, được cô, làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,2 g, 89%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{26}Cl_3N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 558,1113, theo thực tế: 558,1110.

Ví dụ 43a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [2-ethyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic

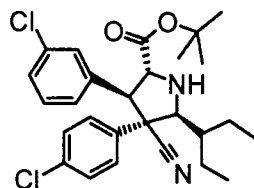
21212

M. W. 213,32 $C_{12}H_{23}NO_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,65 g, 5 mmol) được phản ứng với 2-ethylbutyraldehyt (Aldrich) (0,55 g, 5 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2-etyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (1 g, 94%).

Ví dụ 43b

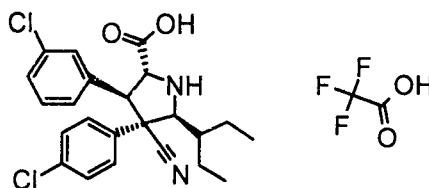
Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

M. W. 487,5 $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [2-etyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 43a** (1 g, 4,7 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (0,91 g, 3,3 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1b**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và trietylamin (1,9 g, 19 mmol) trong 1,2-dicloetan (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,1 g, 68%).

Ví dụ 43c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



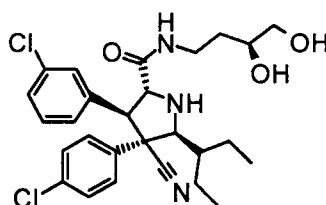
M. W. 431,37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 43b** (1,1 g, 2,3 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, 98%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 431,1288, theo thực tế: 431,1286.

Ví dụ 43d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



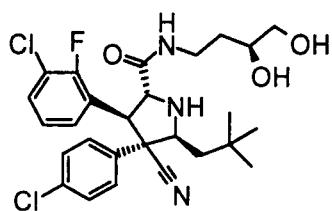
M. W. 518,48 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 43c** (0,55 g, 1 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,2 g, 1,3 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) và iPr₂NEt (0,2 g, 1,5 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g, 96%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 518,1972, theo thực tế: 518,1970.

Ví dụ 44a

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 536,47 C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃

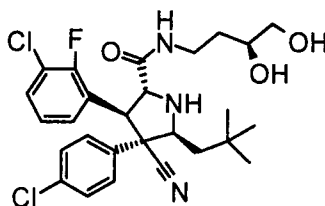
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 26c** (0,25g, 0,44 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,2 g, 1,3 mmol), HATU (0,3 g, 0,79 mmol) và iPr₂NEt (0,5 g, 3,9 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau

đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,21g, 89%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 536,1878, theo thực tế: 536,1875.

Ví dụ 44b

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

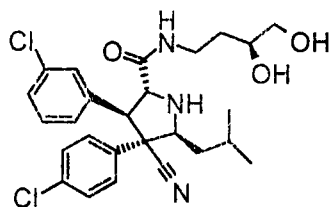


M. W. 536,47 C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,19 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (85 mg, 45%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4SR,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (81 mg, 43%).

Ví dụ 45

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic



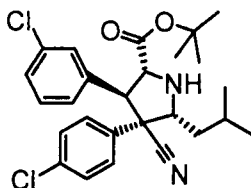
M. W. 504,46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 31c** (0,4 g, 0,75 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,25 g, 1,6 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) và iPr_2NEt (1 g, 7,8 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g, 95%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 504,1815, theo thực tế: 504,1815.

Ví dụ 46a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic



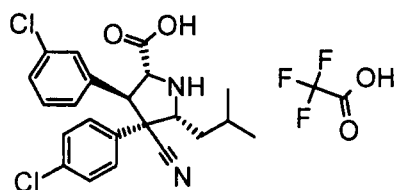
M. W. 473,45 $C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_2$

Theo cách điều chế tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic như được mô tả trong **Ví dụ 31b**, thu được tert-butyl este của axit rac-(2R,3R, 4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng sản phẩm thứ hai: bột màu trắng, Hiệu suất: 0,82 g, 24%.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₆H₃₀Cl₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺]: 473,1757, theo thực tế: 473,1756.

Ví dụ 46b

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic

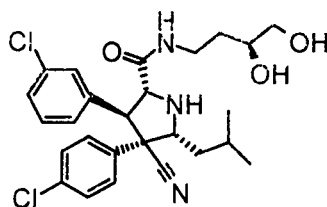


M. W. 417,34 C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂.C₂HF₃O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 46a** (0,6 g, 1,3 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,6 g, 89%).

Ví dụ 46c

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic



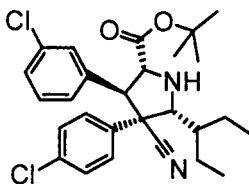
M. W. 504,46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 46b** (0,6 g, 1,1 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) và iPr_2NEt (1,2 g, 9,3 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g, 95%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 504,1815, theo thực tế: 504,1816.

Ví dụ 47a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



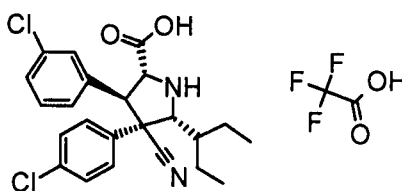
M. W. 487,5 $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2$

Theo cách điều chế tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic như

được mô tả trong **Ví dụ 43b**, thu được tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng sản phẩm thứ hai: bột màu trắng, Hiệu suất, 0,26 g, 16%.

Ví dụ 47b

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



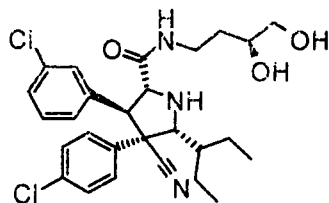
M. W. 431,37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 47a** (0,25 g, 0,5 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,2 g, 73%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 431,1288, theo thực tế: 431,1285.

Ví dụ 47c

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



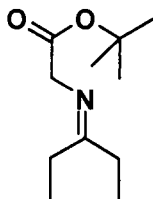
M. W. 518,48 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 42e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 47b** (0,27 g, 0,5 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,2 g, 1,3 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) và iPr_2NEt (0,4 g, 3 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,23 g, 88%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 518,1972, theo thực tế: 518,1971.

Ví dụ 48a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit (1-etyl-propylidenamino)-axetic

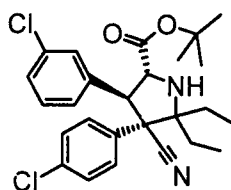


M. W. 199,16 $C_{11}H_{21}NO_2$

Hỗn hợp của glyxin tert-butyl este (Alfa) (0,66 g, 10 mmol) và 3-pentanon (6 g, 70 mmol) trong etanol (6 mL) được gia nhiệt ở 110°C trong ống gần kín trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và làm khô *trong chân không* để tạo ra tert-butyl este của axit (1-etyl-propylidenamino)-axetic thô dưới dạng dầu không màu (1,0 g). Sản phẩm thô chứa glyxin tert-butyl este không phản ứng và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 48b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5,5-dietyl-pyrolidin-2-carboxylic

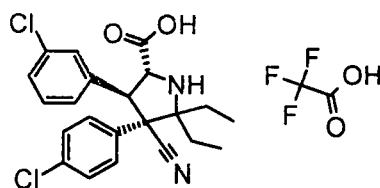


M. W. 473,45 C₂₆H₃₀Cl₂N₂O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit (1-etyl-propylidenamino)-axetic thô được điều chế trong **Ví dụ 48a** (1,2 g, 6 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (0,7 g, 2,5 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1b**, AgF (1,9 g, 15 mmol), và trietylamin (2,5 g, 25 mmol) trong 1,2-dicloetan (130 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5,5-dietyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu vàng (0,33 g, 28%).

Ví dụ 48c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5,5-dietyl-pyrolidin-2-carboxylic



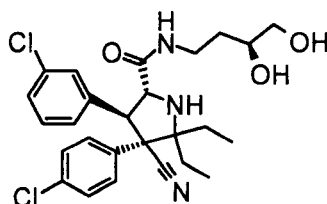
M. W. 417,34 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5,5-dietyl-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 48c** (0,33 g, 0,7 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5,5-dietyl-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng ngà (0,35 g, 96%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 417,1131.0429, theo thực tế: 417,1132.

Ví dụ 48d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5,5-dietyl-pyrrolidin-2-carboxylic



M. W. 504,46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

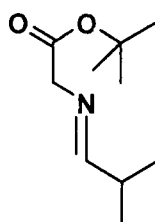
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5,5-dietyl-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 48c** (0,33 g, 0,62 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,15 g, 1 mmol), HATU (0,34 g, 0,89 mmol) và iPr_2NEt (1 g, 7,8 mmol) trong

CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5,5-diethyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,4 g, 95%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 504,1815, theo thực tế: 504,1815.

Ví dụ 49a

Điều chế hợp chất trung gian [2-metyl-prop-(E)-ylidenamino]-axetic tert-butyl este của axit

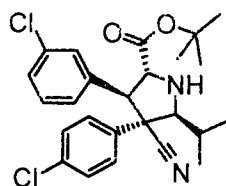


M. W. 185,27 $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,65 g, 5 mmol) được phản ứng với isobutyraldehyt (Aldrich) (0,4 g, 5 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2-metyl-prop-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (0,9 g, 97%).

Ví dụ 49b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isopropyl-pyrolidin-2-carboxylic

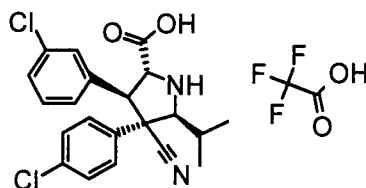


M. W. 459,42 $C_{25}H_{28}Cl_2N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [2-metyl-prop-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 49a** (1 g, 5,4 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (0,85 g, 3,1 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1b**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và trietylamin (2 g, 20 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isopropyl-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (0,64 g, 45%).

Ví dụ 49c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isopropyl-pyrrolidin-2-carboxylic



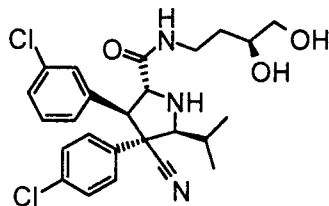
M. W. 403,31 $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isopropyl-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 49b** (0,64 g, 1,4 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isopropyl-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,7 g, 100%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺]: 403,0975, theo thực tế: 403,0974.

Ví dụ 49d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isopropyl-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 490,43 C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₃

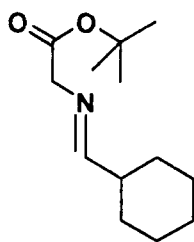
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isopropyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 49c** (0,5 g, 0,97 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,25 g, 1,7 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) và iPr₂NEt (1 g, 7,8 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isopropyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,25 g, 52%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 490,1659, theo thực tế: 490,1657.

Ví dụ 50a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit {[1-xyclohexyl-meth-(E)-yliden]-amino}-axetic

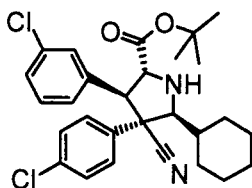
21212

M. W. 225,33 C₁₃ H₂₃NO₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,65 g, 5 mmol) được phản ứng với xyclohexancarbaldehyt (Aldrich) (0,6 g, 5 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit {[1-xyclohexyl-meth-(E)-yliden]-amino}-axetic dưới dạng dầu không màu (1,2 g, 100%).

Ví dụ 50b

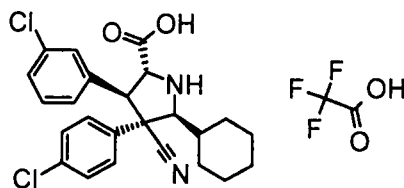
Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexyl-pyrolidin-2-carboxylic

M. W. 499,49 C₂₈H₃₂Cl₂N₂O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit {[1-xyclohexyl-meth-(E)-yliden]-amino}-axetic được điều chế trong **Ví dụ 50a** (1,2 g, 5,3 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (1 g, 3,7 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1b**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và triethylamin (2 g, 20 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (0,69 g, 38%).

Ví dụ 50c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexyl-pyrolidin-2-carboxylic



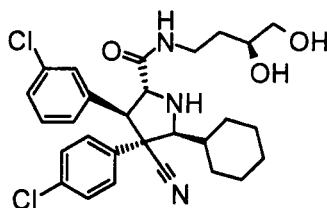
M. W. 443,38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 50b** (0,69 g, 1,4 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,8 g, 100%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 443,1288, theo thực tế: 443,1286.

Ví dụ 50d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexyl-pyrolidin-2-carboxylic



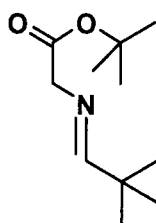
M. W. 530,49 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 50c** (0,5 g, 0,76 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,9 g, 7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R, 3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexyl-pyrolidin -2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,25 g, 62%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+ [(M+\text{H})^+]$: 530,1972, theo thực tế: 530,1971.

Ví dụ 51a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [2,2-dimetyl-prop-(E)-ylidenamino]-axetic

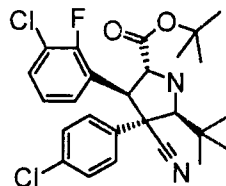


M. W. 199,16 $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,65 g, 5 mmol) được phản ứng với trimethylaxetaldehyt (Aldrich) (0,42 g, 5 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2,2-dimetyl-prop-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (1,0 g, 100%).

Ví dụ 51b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butyl-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

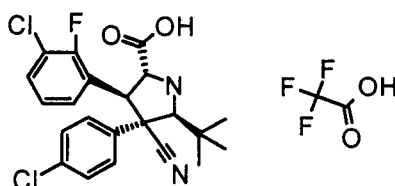


M. W. 491,44 $C_{26}H_{29}Cl_2FN_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [2,2-dimetyl-prop-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 51a** (1 g, 5 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (0,8 g, 2,7 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 26a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và trietylamin (2 g, 20 mmol) trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit (2R,3S,4R,5S)-5-tert-Butyl-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (0,4 g, 30%).

Ví dụ 51c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butyl-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



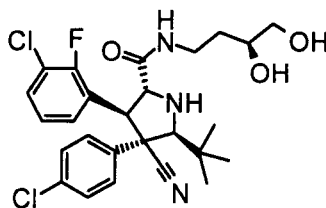
M. W. 435,33 $C_{22}H_{21}Cl_2FN_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-Butyl-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 51b** (0,3 g, 0,6 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-Butyl-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,4 g, 100%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₂H₂₁Cl₂FN₂O₂+ H [(M+H)⁺]: 435,1037, theo thực tế: 435,1036.

Ví dụ 51d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butyl-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



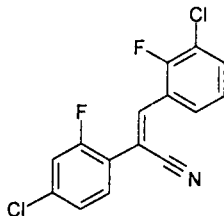
M. W. 522,45 C₂₆H₃₀Cl₂FN₃O₃

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c**, **42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 51c** (0,4 g, 0,73 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,2 g, 1,3 mmol), HATU (0,3 g, 0,79 mmol) và iPr₂NEt (0,6 g, 4,7 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butyl-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,22 g, 58%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₆H₃₀Cl₂FN₃O₃+H [(M+H)⁺]: 522,1721, theo thực tế: 522,1719.

Ví dụ 52a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril

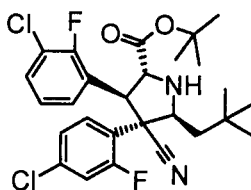


M. W. 310,13 C₁₅H₇Cl₂F₂N

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (5 g, 30 mmol) được phản ứng với 3-clo-2-flobenzaldehyt (5 g, 32 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) gồm natri metoxit (21 mL, 92 mmol) trong metanol (200 mL) ở 45°C trong 5 giờ để tạo ra (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (9 g, 97%).

Ví dụ 52b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

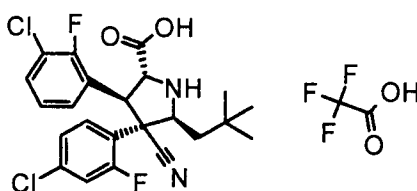


M. W. 523,46 C₂₇H₃₀Cl₂ F₂N₂O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,3 g, 11 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2,5g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,7 g, 5,5 mmol), và trietylamin (2,9 g, 29 mmol) trong diclometan (200 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (3 g, 64%).

Ví dụ 52c

Điều chế hợp chất trung gian carboxylic axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-



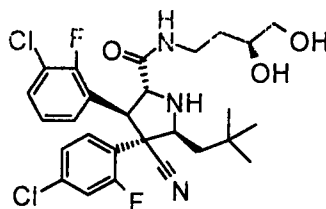
M. W. 467,35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 52b** (0,4 g, 0,8 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g, 100%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 467,1099, theo thực tế: 467,1098.

Ví dụ 52d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



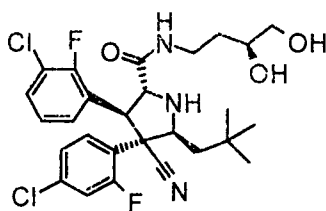
M. W. 554,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 52c** (0,4 g, 0,69 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,25 g, 1,7 mmol), HATU (0,35 g, 0,92 mmol) và iPr_2NEt (0,75 g, 5,8 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,26 g, 84%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 554,1784, theo thực tế: 554,1783.

Ví dụ 52e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

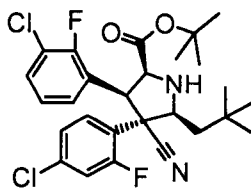


M. W. 554,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,3g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (120 mg, 40%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (121 mg, 40%).

Ví dụ 53a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



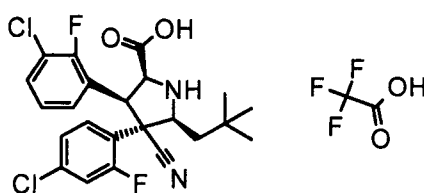
M. W. 523,46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

Theo điều chế tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic như được mô tả trong **Ví dụ 52b**, thu được tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-

(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng sản phẩm thứ hai: bột màu trắng (0,98 g, 21%).

Ví dụ 53b

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



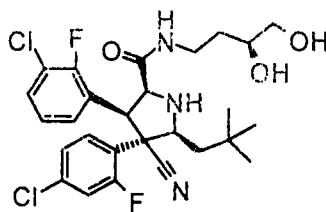
M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 53a** (0,4 g, 0,8 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g, 100%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 467,1099, theo thực tế: 467,1099.

Ví dụ 53c

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



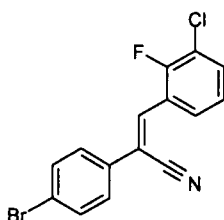
M. W. 554,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 53b** (0,3 g, 0,5 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,15 g, 1 mmol), HATU (0,3 g, 0,79 mmol) và iPr_2NEt (0,4 g, 3,1 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano -5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,26 g, 94%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 554,1784, theo thực tế: 554,1782.

Ví dụ 54a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-2-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril

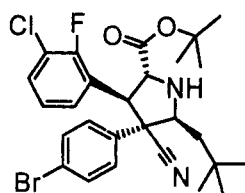


M. W. 336,59 $C_{15}H_8BrClFN$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-bromphenylaxetonitril (Aldrich) (4,5 g, 23 mmol) được phản ứng với 3-clo-2-flobenzaldehyt (5,2 g, 33 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) gồm natri metoxit (15 mL, 66 mmol) trong metanol (150 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (7,8 g, 100%).

Ví dụ 54b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

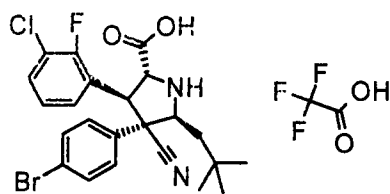


M. W. 549,92 $C_{27}H_{31}BrClFN_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (1,1 g, 5 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,2 g, 3,6 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 54a**, AgF (1,3 g, 10 mmol), và trietylamin (2 g, 20 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,1 g, 56%).

Ví dụ 54c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



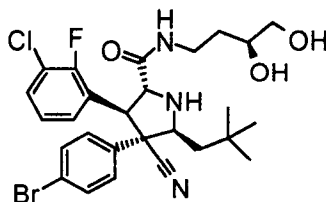
M. W. 493,81 $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 54b** (1,1 g, 2 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (1,2 g, 99%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 493,0688, theo thực tế: 493,0689.

Ví dụ 54d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 580,92 $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$

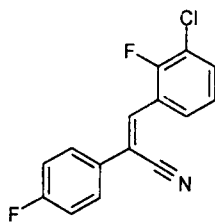
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 54c** (0,3 g, 0,49 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-

[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,15 g, 1 mmol), HATU (0,23 g, 0,6 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,4 g, 3,1 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18 g, 63%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{BrClFN}_3\text{O}_3 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 580,1373, theo thực tế: 580,1372

Ví dụ 55a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-flo-phenyl)-acrylonitril

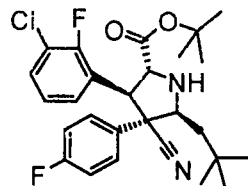


M. W. 275,69 $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_2\text{N}$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1b, 4-flophenylaxetonitril (Aldrich) (3,5 g, 26 mmol) được phản ứng với 3-clo-2-flobenzaldehyt (5,3 g, 34 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) gồm natri metoxit (15 mL, 66 mmol) trong metanol (200 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (5,7 g, 80%).

Ví dụ 55b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-4-(4-flo-phenyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

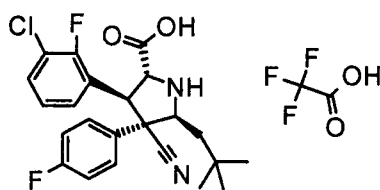


M. W. 489,01 $C_{27}H_{31}ClF_2N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (1,1 g, 5 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-flo-phenyl)-acrylonitril (1,25 g, 4,5 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 55a**, AgF (1,6 g, 13 mmol), và trietylamin (1,6 g, 16 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-4-(4-flo-phenyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,6 g, 72%).

Ví dụ 55c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-4-(4-flo-phenyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



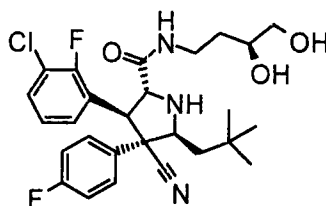
M. W. 432,90 $C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-

dimethyl-propyl)-4-(4-flo-phenyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 55b** (1,6 g, 3,3 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-4-(4-flo-phenyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,7 g, 94%).

Ví dụ 55d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-4-(4-flo-phenyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



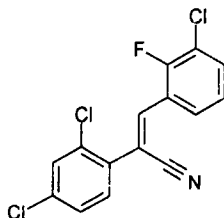
M. W. 520,02 $C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 42e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-4-(4-flo-phenyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 55c** (0,4 g, 0,73 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,2 g, 1,4 mmol), HATU (0,3 g, 0,8 mmol) và iPr_2NEt (0,6 g, 4,6 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-4-(4-flo-phenyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,21 g, 55%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 520,2173, theo thực tế: 520,2175.

Ví dụ 56a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-2-(2,4-diclo-phenyl)-acrylonitril

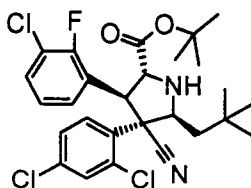


M. W. 326,59 $C_{15}H_7Cl_3FN$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 2, 4-diclobenzyl xyanua (6 g, 32 mmol) được phản ứng với 3-clo-2-flobenzaldehyt (6 g, 38 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) gồm natri metoxit (30 mL, 131 mmol) trong metanol (200 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,4-diclo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (7 g, 67%).

Ví dụ 56b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



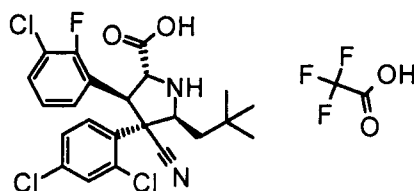
M. W. 539,91 $C_{27}H_{30}Cl_3FN_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,4-diclo-phenyl)-acrylonitril (2,2 g, 6,7 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 56a**, AgF (2 g, 16 mmol), và trietylamin (5 g, 50 mmol) trong diclometan (200 mL) ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (2,4 g, 66%).

Ví dụ 56c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

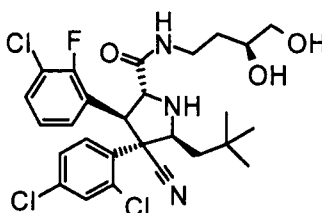


M. W. 483,80 $C_{23}H_{22}Cl_3FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 56b** (2,4 g, 7,4 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,7 g, 100%).

Ví dụ 56d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

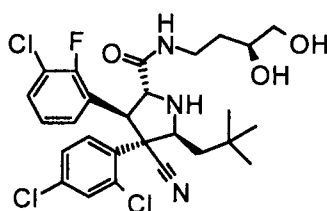


Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 56c** (0,6 g, 1 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) và iPr₂NEt (0,9 g, 7 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g, 88%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 570,1488, theo thực tế: 570,1487.

Ví dụ 56e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

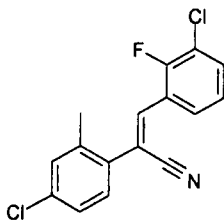


((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-

carboxylic (0,5 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg, 40%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (220 mg, 44%).

Ví dụ 57a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-metyl-phenyl)-acrylonitril



M. W. 306,17 $C_{16}H_{10}Cl_2FN$

Bước A.

Hỗn hợp của rượu 4-clo-2-metylbenzyl (Aldrich) (5 g, 32 mmol) trong thionyl clorua (20 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu (100°C) trong 30 phút. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Phần còn lại được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước bão hoà $NaHCO_3$, nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo ra 4-clo-2-metylbenzyl clorua dưới dạng dầu màu vàng (5,2 g, 93%).

Bước B.

Thêm dung dịch nước (30 mL) gồm KCN (5 g, 77 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-2-metylbenzyl clorua (5,2 g, 30 mmol) trong etanol (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ.

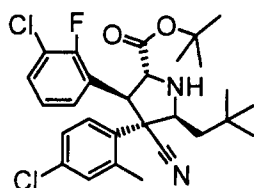
Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1; 10, sau đó 1:4) để tạo ra 4-clo-2-metylbenzyl xyanua dưới dạng dầu màu vàng (3,5 g, 66%).

Bước C

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-metylbenzyl xyanua (3,5 g, 21 mmol) được phản ứng với 3-clo-2-flobenzaldehyt (5 g, 32 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) gồm natri metoxit (15 mL, 66 mmol) trong metanol (100 mL) ở 50°C trong 5 giờ để tạo ra (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-metyl-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (4 g, 62%).

Ví dụ 57b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



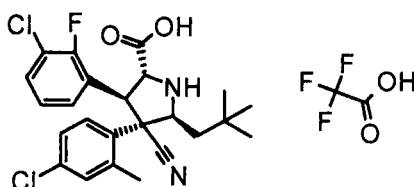
M. W. 519,49 C₂₈H₃₃Cl₂FN₂O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-metyl-phenyl)-acrylonitril (2,3 g, 7,5 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 57a**, AgF (1,3 g, 10 mmol), và trietylamin (2,8 g, 28 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,9 g, 49%).

Ví dụ 57c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

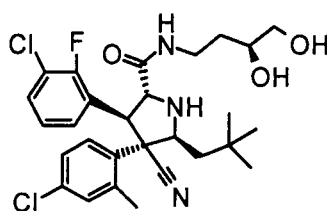


M. W. 463,38 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 57b** (1,9 g, 3,7 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,1 g, 98%).

Ví dụ 57d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



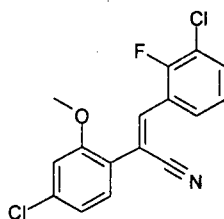
M. W. 550,50 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 57c** (0,4 g, 0.69 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,2 g, 1,4 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) và iPr_2NEt (0,8 g, 6,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,29 g, 76%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 550,2034, theo thực tế: 550,2036.

Ví dụ 58a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-metoxyphe-nyl)-acrylonitril

M. W. 322,17 $C_{16}H_{10}Cl_2FNO$

Bước A.

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 57 Bước A**, rượu 4-clo-2-metoxymethyl (Aldrich) (4,9 g, 28 mmol) được phản ứng với

thionyl clorua (20 mL) để tạo ra 4-clo-2-metoxibenzyl clorua dưới dạng chất rắn màu trắng (5,1 g, 95%).

Bước B

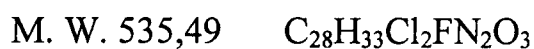
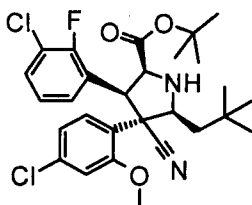
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 57 Bước B**, 4-clo-2-metoxibenzyl clorua (5,1 g, 27 mmol) được phản ứng với NaCN (3 g, 61 mmol) trong etanol (40 mL) và nước (20 mL) ở 100°C trong 8 giờ để tạo ra 4-clo-2-metoxibenzyl xyanua dưới dạng dầu không màu (1,8 g, 36%)

Bước C

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-metoxibenzyl xyanua (1,8 g, 10 mmol) được phản ứng với 3-clo-2-flobenzaldehyt (2 g, 13 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) gồm natri metoxit (15 mL, 66 mmol) trong metanol (50 mL) ở 50°C trong 2 giờ để tạo ra (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-metoxy-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (2,1 g, 65%).

Ví dụ 58b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metoxy-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

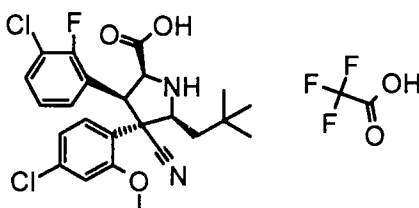


Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-

2-metoxy-phenyl)-acrylonitril (1,8 g, 5,6 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 58a**, AgF (1,7 g, 13 mmol), và triethylamin (2,8 g, 28 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metoxy-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,8 g, 60%).

Ví dụ 58c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metoxy-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

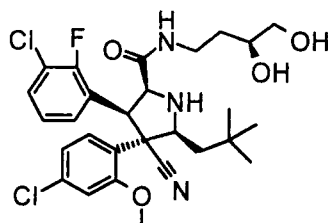


M. W. 479,38 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metoxy-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 58b** (1,3 g, 2,4 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metoxy-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,5 g, 100%).

Ví dụ 58d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 566,50 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4$

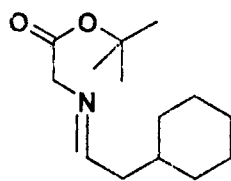
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 58c** (0,4 g, 0,67 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,25 g, 1,7 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) và iPr_2NEt (0,6 g, 4,7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,23 g, 61%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$: 566,1983, theo thực tế: 566,1983.

Ví dụ 59a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [2-xyclohexyl-eth-(E)-ylidenamino]-axetic

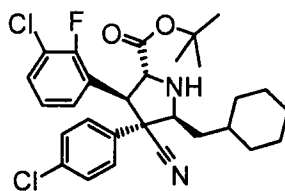
21212

M. W. 239,36 C₁₄H₂₅NO₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (1,3 g, 10 mmol) được phản ứng với 2-xyclohexylaxetaldehyt (Betapharma) (1,3 g, 10 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2-xyclohexyl-eth-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (2,3 g, 96%).

Ví dụ 59b

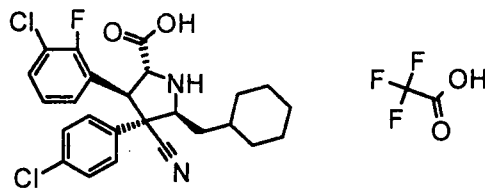
Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic

M. W. 531,50 C₂₉H₃₃Cl₂FN₂O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [2-xyclohexyl-eth-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 59a** (2,3 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-phenyl)-acrylonitril (1,9 g, 6,5 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 26a**, AgF (1,7 g, 13 mmol), và trietylamin (2,6 g, 26 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,9 g, 55%).

Ví dụ 59c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic

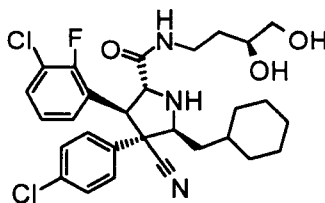


M. W. 475,39 $C_{25}H_{25}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl) - 4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 59b** (1,9 g, 3,6 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,1 g, 99%).

Ví dụ 59d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 562,51 $C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

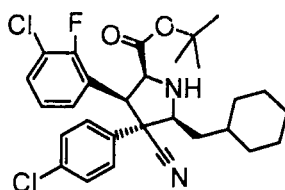
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c**, **42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong

Ví dụ 59c (0,6 g, 1 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,6 g, 1,6 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,9 g, 7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g, 71%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 562,2034, theo thực tế: 562,2033.

Ví dụ 60a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic

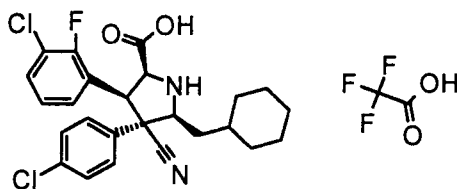


M. W. 531,50 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$

Theo điều chế tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic như được mô tả trong **Ví dụ 59b**, thu được tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng sản phẩm thứ hai: bột màu trắng, Hiệu suất, 1 g, 29%.

Ví dụ 60b

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic

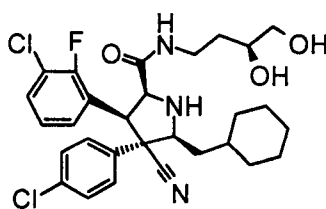


M. W. 475,39 $C_{25}H_{25}Cl_2FN_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 60a** (0,4 g, 0,75 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,46 g, 100%).

Ví dụ 60c

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 562,51 $C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

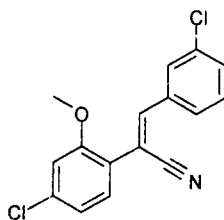
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 42e**, axit trifloaxetic axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 60b** (0,45 g, 0,75 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,23 g, 1,6 mmol), HATU (0,45 g, 1,2 mmol) và iPr_2NEt (0,9 g, 7

mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g, 95%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₃₄Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 562,2034, theo thực tế: 562,2033.

Ví dụ 61a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-2-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-acrylonitril

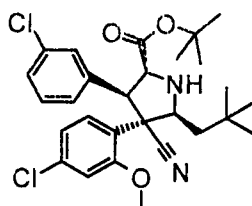


M. W. 304,18 C₁₆H₁₁Cl₂NO

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-metoxibenzyl xyanua (2 g, 10 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 58a Bước B** được phản ứng với 3-clobenzaldehyt (2 g, 14 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (15 mL, 66 mmol) trong metanol (50 mL) ở 50°C trong 5 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (1,9 g, 63%).

Ví dụ 61b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

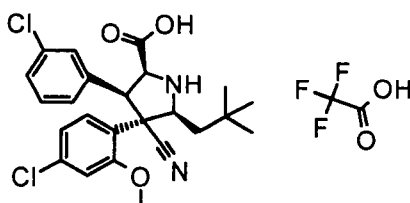


M. W. 517,50 $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-acrylonitril (1,8 g, 5,9 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 61a**, AgF (1,7 g, 13 mmol), và trietylamin (2,8 g, 28 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,8 g, 60%).

Ví dụ 61c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



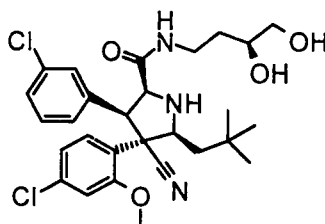
M. W. 461,39 $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 61b** (2 g, 3,9 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong

diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,2 g, 98%).

Ví dụ 61d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



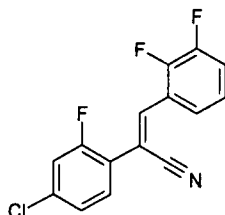
M. W. 548,51 $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 61c** (0,2 g, 0,35 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,15 g, 1,0 mmol), HATU (0,24 g, 0,63 mmol) và iPr_2NEt (0,3 mL, 1,7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,15 g, 84%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$: 548,2078, theo thực tế: 548,2077.

Ví dụ 62a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(2,3-diflo-phenyl)-acrylonitril

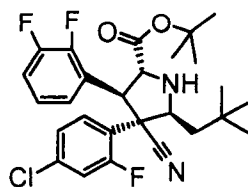


M. W. 293,68 $C_{15}H_7ClF_3N$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (4,5 g, 26 mmol) được phản ứng với 2,3-diflobenzaldehyt (Aldrich) (4,5 g, 32 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (6,3 g, 29 mmol) trong metanol (135 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(2,3-diflo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (6,85 g, 88%).

Ví dụ 62b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



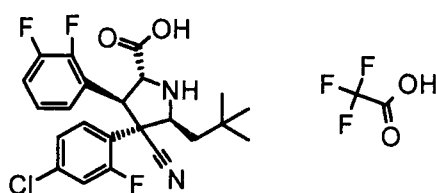
M. W. 507,00 $C_{27}H_{30}ClF_3N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(2,3-

diflo-phenyl)-acrylonitril (2,3 g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 62a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và triethylamin (2,7 mL, 20 mmol) trong diclometan (120 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,8 g, 44%).

Ví dụ 62c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



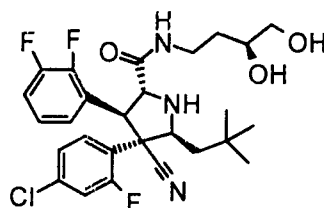
M. W. 450,89 $C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 62b** (1,8 g, 3,6 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2 g, 100%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 451,1395, theo thực tế: 451,1394.

Ví dụ 62d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



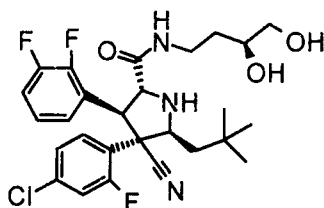
M. W. 538,01 $C_{27}H_{31}ClF_3N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 62c** (0,47 g, 0,83 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,49 mmol) và iPr_2NEt (0,72 mL, 4,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,26 g, 58%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 538,2079, theo thực tế: 538,2077.

Ví dụ 62e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

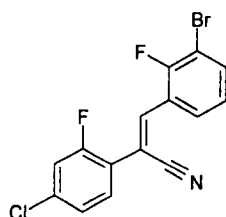


M. W. 538,01 $C_{27}H_{31}ClF_3N_3O_3$

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,22 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (87 mg, 40%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (87 mg, 40%).

Ví dụ 63a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril



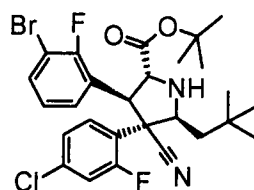
M. W. 354,58 $C_{15}H_7BrClF_2N$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (1,39 g, 8,2 mmol) được phản ứng với 3-brom-2-flobenzaldehyt (Apollo)(2 g, 9,9 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (2 g, 9 mmol) trong metanol (40 mL) ở 50°C trong 3 giờ để

tạo ra (Z)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (2,3 g, 79%).

Ví dụ 63b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

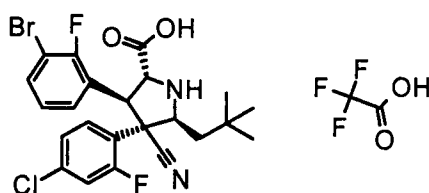


M. W. 567,91 $C_{27}H_{30}BrClF_2N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2,3 g, 6,5 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 63a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và trietylamin (2,7 mL, 20 mmol) trong diclometan (120 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (2 g, 54%).

Ví dụ 63c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



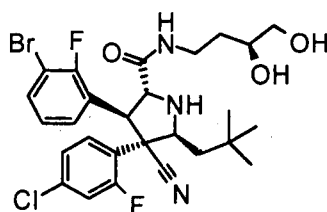
M. W. 511,80 $C_{23}H_{22}BrClF_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1d**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 63b** (2 g, 3,5 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R, 3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,1 g, 95%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{22}BrClF_2N_2O_2+H [(M+H)^+]$: 511,0594, theo thực tế: 511,0595.

Ví dụ 63d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



M. W. 598,91 $C_{27}H_{31}BrClF_2N_3O_3$

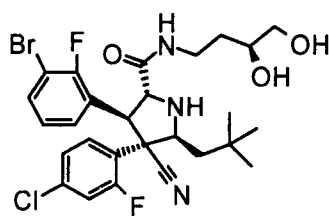
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 63c** (0,51 g, 0,83 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,49 mmol) và iPr_2NEt (0,72 mL, 4,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong

phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,2 g, 40%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{31}BrClF_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 598,1278, theo thực tế: 598,1278.

Ví dụ 63e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

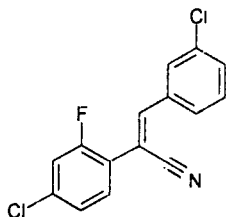


M. W. 598,91 $C_{27}H_{31}BrClF_2N_3O_3$

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,15 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (66 mg, 44%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (70 mg, 47%).

Ví dụ 64a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-acrylonitril

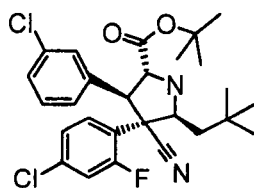


M. W. 292,14 $C_{15}H_8Cl_2FN$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (4,5 g, 26 mmol) được phản ứng với 3-clobenzaldehyt (Aldrich) (4,4 g, 32 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (6,6 mL, 29 mmol) trong metanol (150 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-Clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (6,5 g, 84%).

Ví dụ 64b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



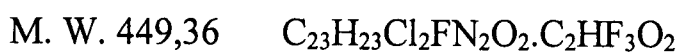
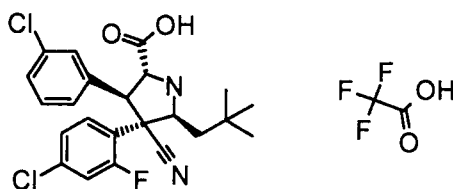
M. W. 505,46 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-acrylonitril (2,3 g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 64a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và trietylamin (2,7 mL, 20 mmol) trong diclometan (120 mL) ở nhiệt

độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,02 g, 25%).

Ví dụ 64c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

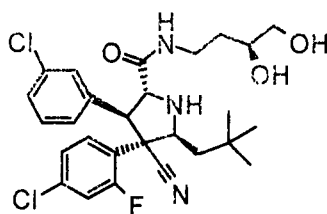


Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1d**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl) - 4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 64b** (1 g, 2 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,88 g, 79%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 449,1194, theo thực tế: 449,1194.

Ví dụ 64d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



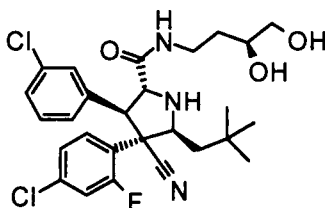
M. W. 536,47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 64c** (0,46 g, 0,83 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) và iPr_2NEt (0,72 mL, 4,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,21 g, 48%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 536,1878, theo thực tế: 5361877.

Ví dụ 64e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

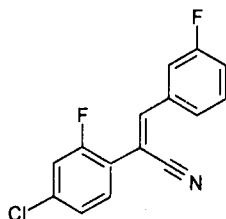


M. W. 536,47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit Rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,15 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (71 mg, 47%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3S,4S,5R)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (70 mg, 47%).

Ví dụ 65a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-flo-phenyl)-acrylonitril

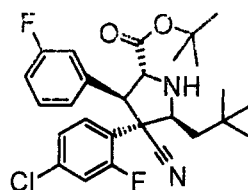


M. W. 275,69 C₁₅H₈ClF₂N

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1b, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (3,27 g, 19 mmol) được phản ứng với 3-flobenzaldehyt (Aldrich) (2,87 g, 23 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (4,83 mL, 21 mmol) trong metanol (90 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (5,2 g, 98%).

Ví dụ 65b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-3-(3-flo-phenyl)-pyrolidin-2-carboxylic

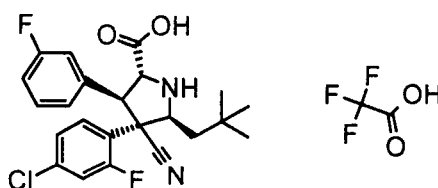


M. W. 489,01 $C_{27}H_{31}ClF_2N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-flo-phenyl)-acrylonitril (2,2 g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 65a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và trietylamin (2,7 mL, 20 mmol) trong diclometan (120 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-3-(3-flo-phenyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,02 g, 26%).

Ví dụ 65c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-3-(3-flo-phenyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



M. W. 432,90 $C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

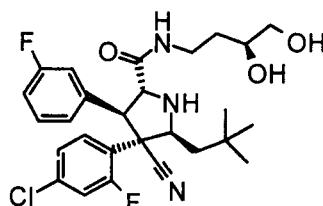
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1d**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-3-(3-flo-phenyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 65b** (1 g, 2,1 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-

2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-3-(3-flo-phenyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1 g, 88%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₃H₂₃ClF₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺]: 433,1489, theo thực tế: 433,1487.

Ví dụ 65d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-3-(3-flo-phenyl)-pyrolidin-2-carboxylic



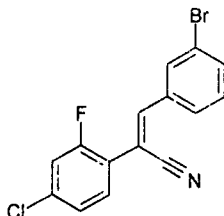
M. W. 520,02 C₂₇H₃₂ClF₂N₃O₃

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-3-(3-flo-phenyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 65c** (0,46 g, 0,83 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) và iPr₂NEt (0,72 mL, 4,2 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-3-(3-flo-phenyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,21 g, 48%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₂ClF₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 520,2173, theo thực tế: 520,2171.

Ví dụ 66a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-brom-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril

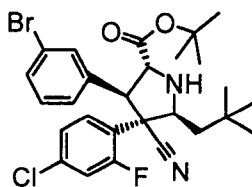


M. W. 336,59 $C_{15}H_8BrClFN$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (1,9 g, 11 mmol) được phản ứng với 3-brombenzaldehyt (Aldrich) (1,57 mL, 13,4 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (2,8 mL, 12 mmol) trong metanol (50 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-3-(3-brom-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (2,3 g, 60%).

Ví dụ 66b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo -phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



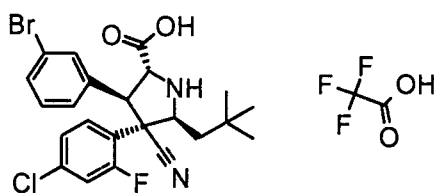
M. W. 549,92 $C_{27}H_{31}BrClFN_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-brom-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2 g, 5,9 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 66a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và trietylamin (2,7 mL, 20 mmol) trong diclometan (120 mL)

ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,3 g, 40%).

Ví dụ 66c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



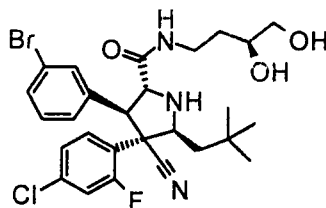
M. W. 493,81 $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 66b** (1,2 g, 2,2 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g, 83%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 + H$ [$(M+H)^+$]: 493,0688, theo thực tế: 493,0688.

Ví dụ 66d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



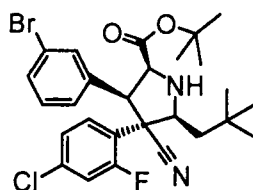
M. W. 580,92 $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 66c** (0,5 g, 0,83 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,49 mmol) và iPr_2NEt (0,72 mL, 4,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,26 g, 55%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 580,1373, theo thực tế: 580,1372.

Ví dụ 67a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

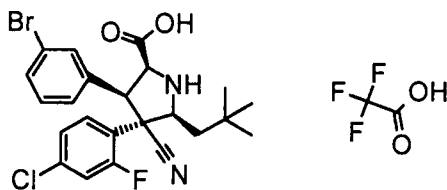


M. W. 549,92 $C_{27}H_{31}BrClFN_2O_2$

Theo điều chế tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic như được mô tả trong **Ví dụ 66b**, thu được tert-butyl este của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng sản phẩm thứ hai: bột màu trắng (1,2 g, 37%).

Ví dụ 67b

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



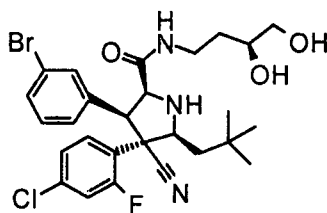
M. W. 493,81 $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 67a** (1,3 g, 2,4 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, 83%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 493,0688, theo thực tế: 493,0689.

Ví dụ 67c

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



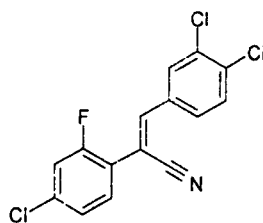
M. W. 580,92 $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 67b** (0,5 g, 0,83 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,49 mmol) và iPr_2NEt (0,72 mL, 4,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,21 g, 44%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 580,1373, theo thực tế: 580,1372.

Ví dụ 68a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-2-(4-Clo-2-flo-phenyl)-3-(3,4-diclo-phenyl)-acrylonitril

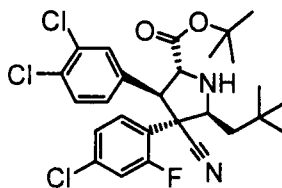


M. W. 326,59 $C_{15}H_7Cl_3FN$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenyl axetonitril (4,5 g, 26 mmol) được phản ứng với 3,4-diclobenzaldehyt (Aldrich) (5,5 g, 32 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (6,6 mL, 29 mmol) trong metanol (150 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3,4-diclo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (6,5 g, 76%).

Ví dụ 68b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



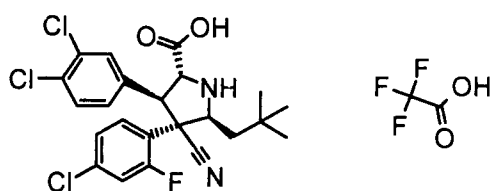
M. W. 539,91 $C_{27}H_{30}Cl_3FN_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3,4-diclo-phenyl)-acrylonitril (2,6 g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 68a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và trietylamin (2,7 mL, 20 mmol) trong diclometan (120 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-

(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,7 g, 39%).

Ví dụ 68c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

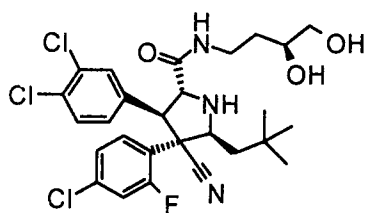


M. W. 483,80 $C_{23}H_{22}Cl_3FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 68b** (1,7 g, 3,1 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,8 g, 96%).

Ví dụ 68d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



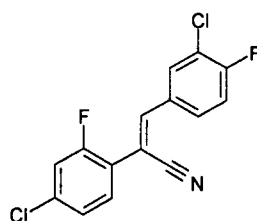
M. W. 570,92 $C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 68c (0,5 g, 0,84 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) và iPr_2NEt (0,72 mL, 4,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,28 g, 59%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 570,1488, theo thực tế: 570,1489.

Ví dụ 69a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril

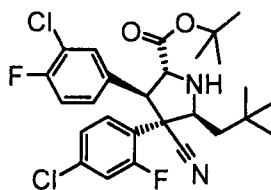


M. W. 308,99 $C_{15}H_7Cl_2F_2N$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (3,3 g, 19 mmol) được phản ứng với 4-clo-3-flo-benzaldehyt (Aldrich) (3,65 g, 23 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (4,8 mL, 21 mmol) trong metanol (90 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (3 g, 50%).

Ví dụ 69b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

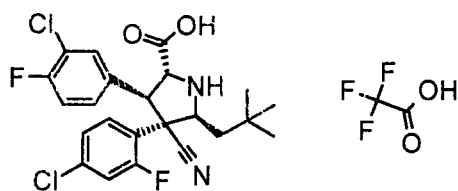


M. W. 523,46 C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2,5 g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 69a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và trietylamin (2,7 mL, 20 mmol) trong diclometan (120 mL) ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1 g, 24%).

Ví dụ 69c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

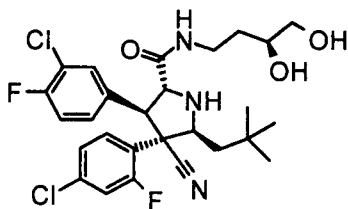


M. W. 467,35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 69b** (1 g, 1,9 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1 g, 90%).

Ví dụ 69d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



M. W. 554,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

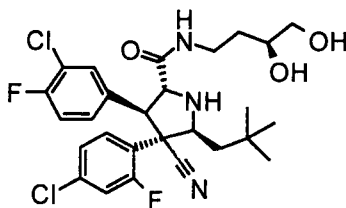
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 69c** (0,28 g, 0,48 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,21 g, 1,44 mmol), HATU (0,33 g, 0,87 mmol) và iPr_2NEt (0,42 mL, 2,4 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20

giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18 g, 77%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 554,1784, theo thực tế: 554,1785.

Ví dụ 69e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

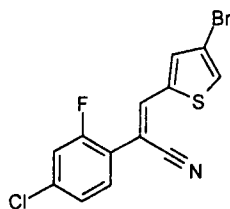


M. W. 554,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit Rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,14 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (61 mg, 44%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (61 mg, 44%).

Ví dụ 70a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril

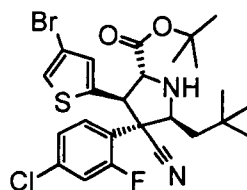


M. W. 342,62 $C_{13}H_6BrClFNS$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (4,05 g, 24 mmol) được phản ứng với 4-brom-2-thiophencarboxaldehyt (Aldrich) (6,08 g, 29 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (6 mL, 26 mmol) trong metanol (90 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5,2 g, 64%).

Ví dụ 70b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



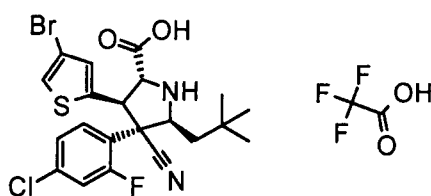
M. W. 555,94 $C_{25}H_{29}BrClFN_2O_2S$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2,7 g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 70a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), và trietylamin (2,7 mL, 20 mmol) trong diclometan (120

mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (0,9 g, 20%).

Ví dụ 70c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

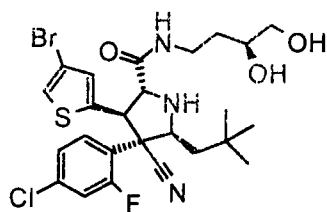


M. W. 499,83 $C_{21}H_{21}BrClFN_2O_2S.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 70b** (0,9 g, 1,6 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu xanh nhạt (0,9 g, 92%).

Ví dụ 70d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



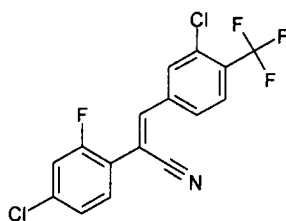
M. W. 586,95 $C_{25}H_{30}BrClFN_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 70c** (0,2 g, 0,33 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,14 g, 1 mmol), HATU (0,22 g, 0,58 mmol) và iPr_2NEt (0,28 mL, 1,63 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,15 g, 80%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{25}H_{30}BrClFN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 586,0937, theo thực tế: 586,0935.

Ví dụ 71a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-2-(4-Clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-4-triflometyl-phenyl)-acrylonitril



M. W. 360,14 $C_{16}H_7Cl_2F_4N$

Bước A

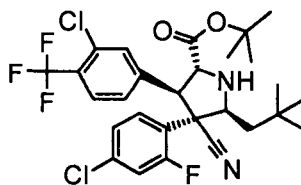
Hỗn hợp của rượu 3-clo-4-(triflometyl)benzyl (Synquest) (4,77 g, 23 mmol) và MnO_2 hoạt hoá (19,5 g, 230 mmol) trong 1,2-dicloetan (80 mL) được gia nhiệt và được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua miếng đệm xelit ngắn. Đệm xelit được rửa bằng diclometan, và etyl axetat. Các phần dịch lọc được kết hợp, được cô, làm khô *dưới áp suất giảm* để tạo ra 3-clo-4-(triflometyl)benzaldehyt dưới dạng dầu màu vàng (2,8 g, 60%).

Bước B

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-metylbenzyl xyanua (1,9 g, 11 mmol) được phản ứng với 3-clo-4-(triflometyl)benzaldehyt (2,8 g, 14 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (2,8 mL, 12 mmol) trong metanol (50 mL) ở 50°C trong 5 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-4-triflometyl-phenyl) -acrylonitril dưới dạng dầu màu vàng (2,45 g, 61%).

Ví dụ 71b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-4-triflometyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



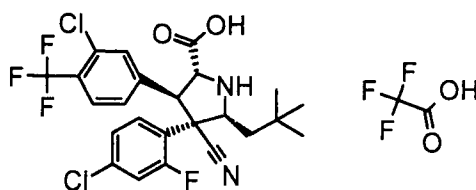
M. W. 573,46 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-4-triflometyl-phenyl)-acrylonitril (2,5 g, 6,9 mmol) được điều chế trong **Ví dụ**

71a, AgF (1 g, 8 mmol), và triethylamin (2,4 mL, 17 mmol) trong diclometan (120 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-4-triflometyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,2 g, 30%).

Ví dụ 70c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-4-triflometyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

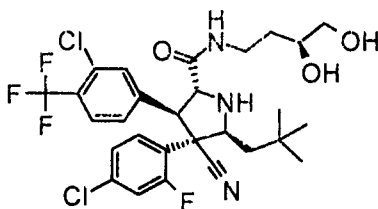


M. W. 517,35 $C_{24}H_{22}Cl_2F_4N_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-4-triflometyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 70b** (1,2 g, 2,1 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-4-triflometyl-phenyl)-4-xyano - 5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn (1,1 g, 83%).

Ví dụ 71d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-4-triflometyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



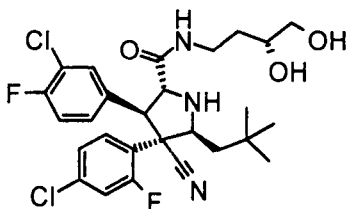
M. W. 604,47 $C_{28}H_{31}Cl_2F_4N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-4-triflometyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 71c** (0,22 g, 0,35 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,15 g, 1,05 mmol), HATU (0,24 g, 0,63 mmol) và iPr_2NEt (0,3 mL, 1,74 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-triflometyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,14 g, 73%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{31}Cl_2F_4N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 604,1752, theo thực tế: 604,1748.

Ví dụ 72a

Điều chế ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 554,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

Bước A

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 3a Bước A đến C**, (4R)-(-)-4-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (Aldrich) (4,91 g, 33,6 mmol) được phản ứng với metansulfonyl clorua (3,12 mL, 40,3 mmol) và triethylamin (9,34 mL, 67 mmol) trong diclometan, sau đó phản ứng với NaN₃ (10,7 g, 0,16 mol) trong N,N-dimetylformamit, sau đó xử lý với PtO₂ và H₂ (50 psi) trong etyl axetat để tạo ra 2-((R)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin dưới dạng dầu màu nâu (4,4 g, 90% trong ba bước).

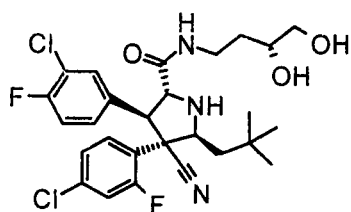
Bước B

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 69c** (0,2 g, 0,48 mmol) được phản ứng với 2-((R)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,15 g, 1,0 mmol), HATU (0,23 g, 0,62 mmol) và iPr₂NEt (0,3 mL, 1,72 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,11 g, 74%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 554,1784, theo thực tế: 554,1786.

Ví dụ 72b

Điều chế ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

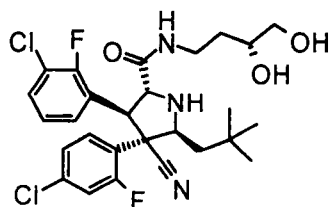


M. W. 554,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (80 mg) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (35 mg, 44%) và ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (35 mg, 44%).

Ví dụ 73a

Điều chế ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 554,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

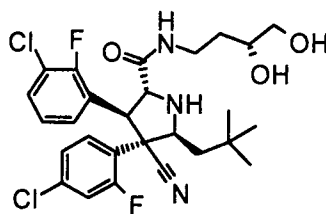
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 72a, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 53b (0,44 g, 0,769 mmol) được phản ứng với 2-((R)-2,2-dimetyl-

[1,3]dioxolan-4-yl)-ethylamin (0,33 g, 2,3 mmol), HATU (0,52 g, 1,36 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,66 mL, 3,8 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,29 g, 68%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$: 554,1784, theo thực tế: 554,1783.

Ví dụ 73b

Điều chế carboxylic ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-

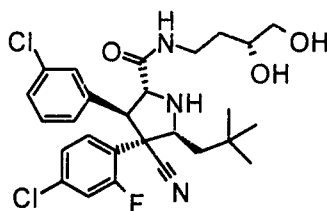


M. W. 554,46 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,28 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (109 mg, 39%) và ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (109 mg, 39%).

Ví dụ 74

Điều chế ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 536,47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

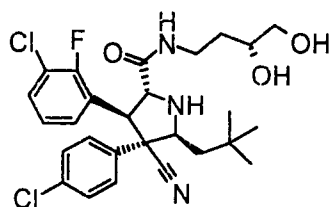
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 72a**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,2 g, 0,36 mmol) được phản ứng với 2-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,15 g, 1,07 mmol), HATU (0,24 g, 0,64 mmol) và iPr_2NEt (0,31 mL, 1,78 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g, 54%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 536,1878, theo thực tế: 5361880.

Ví dụ 75

Điều chế ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

21212

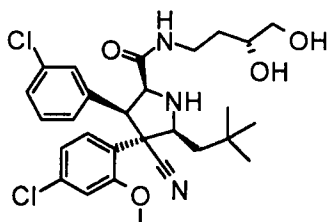
M. W. 536,47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 72a**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,2 g, 0,36mmol) được phản ứng với 2-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,15 g, 1,07 mmol), HATU (0,24 g, 0,64 mmol) và iPr_2NEt (0,31 g, 1,78 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g, 54%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 536,1878, theo thực tế: 536,1880.

Ví dụ 76

Điều chế ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-metoxy-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

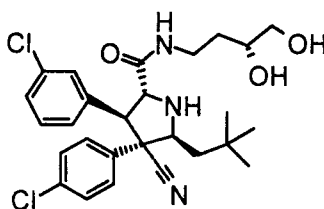
M. W. 548,51 $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 72a**, axit trifloaxetic axit rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,2 g, 0,35 mmol) được phản ứng với 2-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,15 g, 1,0 mmol), HATU (0,24 g, 0,63 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,3 mL, 1,7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-metoxi-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g, 57%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}^+ [(M+H)^+]$: 548,2078, theo thực tế: 548,2074.

Ví dụ 77

Điều chế ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



M. W. 518,48 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$

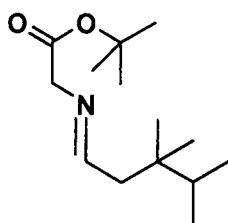
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 72a**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,2 g, 0,37 mmol) được phản ứng với 2-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,159 g, 1,1 mmol), HATU (0,25 g, 0,66 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,32 mL, 1,8 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl

trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,15 g, 81%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 518,1972, theo thực tế: 518,1972.

Ví dụ 78a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [3,3,4-trimetyl-pent-(E)-ylidenamino]- axetic



M. W. 241,38 C₁₄H₂₇NO₂

Bước A

Thêm clotrimetylsilan (12 mL, 70 mmol), CuI (1,5 g, 8 mmol) dưới khí nitơ vào dung dịch chứa etyl 3,3-dimetylacrylat (Aldrich) (6,98 g, 54 mmol) trong tetrahydrofuran khan (60 mL). Hỗn hợp được khuấy và nhiệt độ được làm lạnh tới -20°C. Thêm từ từ dung dịch tetrahydrofuran (2 N) vào dung dịch đang khuấy nếu isopropylmagie clorua (40 mL, 80 mmol) trong khoảng thời gian 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ dưới -10°C. Sau khi quá trình bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ tới 0°C và được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Dung dịch nước NH₄Cl bão hoà được bổ sung để tôi phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và etyl ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1; 20, 1;10) để tạo ra etyl este của axit 3,3,4-trimetyl-pentanoic dưới dạng dầu không màu (7 g, 75%).

Bước B

Thêm dung dịch ethyl ete (1 M) chứa LiAlH_4 (67 mL, 67 mmol) vào dung dịch chứa ethyl este của axit 3,3,4-trimetyl-pentanoic (7 g, 41 mmol) trong ethyl ete khan (100 mL) ở 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó rót lên nước đá-nước. Hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, dung dịch nước HCl , nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 3,3,4-trimetyl-pentan-1-ol dưới dạng dầu không màu (5,4 g, 100%).

Bước C

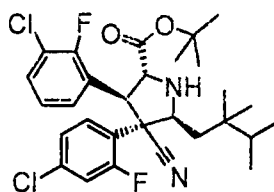
Thêm Dess-Martin periodinan (22 g, 52 mmol) vào dung dịch chứa 3,3,4-trimetyl-pentan-1-ol (5,4 g, 41 mmol) trong diclometan (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước Na_2SO_3 được bổ sung để tối phản ứng. Các lớp hữu cơ được tách, rửa bằng NaHCO_3 bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc :các hexan=1:30) để tạo ra 3,3,4-trimetyl-pentanal dưới dạng dầu không màu (Hiệu suất: 1,1 g, 21%).

Bước D

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (1g, 7,7 mmol) được phản ứng với 3,3,4-trimetyl-pentanal (1,1 g, 8 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [3,3,4-trimetyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (1,5 g, 80%).

Ví dụ 78b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

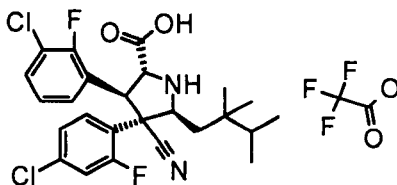


M. W. 555,51 $C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3,3,4-trimetyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 78a** (1,5 g, 6,2 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,1 g, 3,5 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1,2 g, 9,5 mmol), và trietylamin (2 g, 20 mmol) trong diclometan (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2, 3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,1 g, 56%).

Ví dụ 78c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



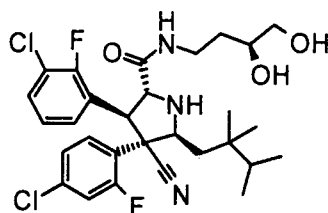
M. W. 495,40 $C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 78b** (1,1 g, 2 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,

4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (1,1 g, 91%).

Ví dụ 78d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



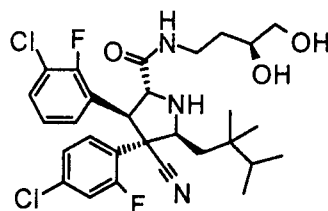
M. W. 582,52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 78c** (0,55 g, 0,9 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,39 g, 2,7 mmol), HATU (0,62 g, 1,6 mmol) và iPr_2NEt (0,78 mL, 4,5 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,32 g, 62%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 582,2097, theo thực tế: 582,2095.

Ví dụ 78e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic

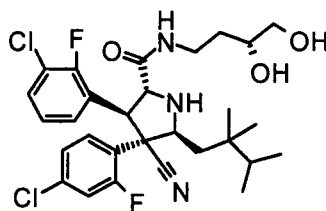


M. W. 582,52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,25 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g, 40%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g, 40%).

Ví dụ 79a

Điều chế ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



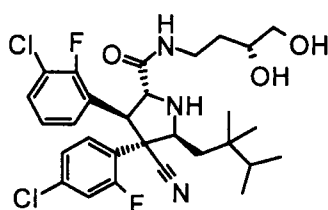
M. W. 582,52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 72a**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 78c** (0,55 g, 0,9 mmol) được phản ứng với 2-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,39 g, 2,7 mmol), HATU (0,62 g, 1,6 mmol) và iPr₂NEt (0,78 mL, 4,5 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g, 58%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 582,2097, theo thực tế: 582,2094.

Ví dụ 79b

Điều chế ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



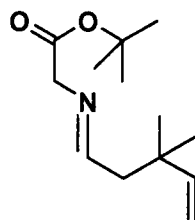
M. W. 582,52 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,29 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic

không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (0,12 g, 41%) và ((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (0,12 g, 41%).

Ví dụ 80a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [3,3-dimetyl-pent-4-en-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 225,33 $C_{13}H_{23}NO_2$

Bước A

Thêm dung dịch tetrahydrofuran (2 M) chứa $LiAlH_4$ (32 mL, 64 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3,3-dimetyl-4-pentenoat (Aldrich) (6,1 g, 43 mmol) trong etyl ete khan (100 mL) ở $0^\circ C$ dưới điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $0^\circ C$ trong 1 giờ, sau đó rót lên nước đá-nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, dung dịch nước HCl, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo ra 3,3-dimetyl-pent-4-en-1-ol dưới dạng dầu không màu (4,8 g, 98%).

Bước B

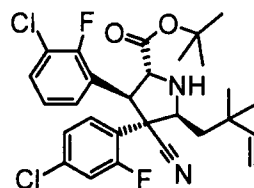
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (6,6 mL, 92 mmol) trong diclometan vào dung dịch chứa oxalyl clorua (5,9 g, 46 mmol) (Aldrich) trong diclometan (60 mL) ở $-78^\circ C$. Sau 5 phút, dung dịch chứa 3,3-dimetyl-pent-4-en-1-ol (4,8 g, 42 mmol) trong diclometan (10 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $-78^\circ C$ trong 15 phút. Trietylamin (21 mL, 0,15 mol)

được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra 3,3-dimetyl-pent-4-enal dưới dạng dầu không màu (Hiệu suất: 3,2 g, 68%).

Bước C. Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (1,3 g, 10 mmol) được phản ứng với 3,3-dimetyl-pent-4-enal (1,2 g, 11 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [3,3-dimetyl-pent-4-en-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (2,1 g, 93%).

Ví dụ 80b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



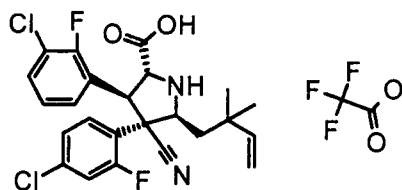
M. W. 535,47 C₂₈H₃₀Cl₂F₂N₂O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3,3-dimetyl-pent-4-en-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 80a** (2,1 g, 9,3 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2 g, 6,4 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,9 g, 7,1 mmol), và trietylamin (1,5 g, 15 mmol) trong diclometan (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-

xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (0,98 g, 56%).

Ví dụ 80c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

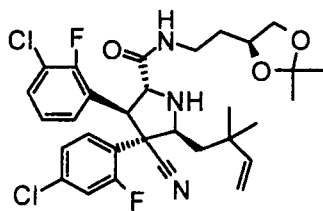


M. W. 479,36 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 25a, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 80b (1,0 g, 1,7 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g, 91%).

Ví dụ 80d

Điều chế hợp chất trung gian [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

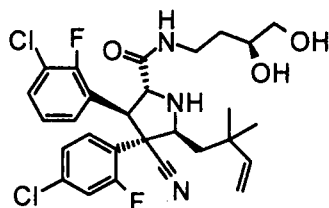


M. W. 606,55 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 42c**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 80c** (1,0 g, 1,69 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,73 g, 5,0 mmol), HATU (1,15 g, 3 mmol) và iPr₂NEt (1,46 mL, 8,4 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,82 g, 80%).

Ví dụ 80e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrolidin-2-carboxylic



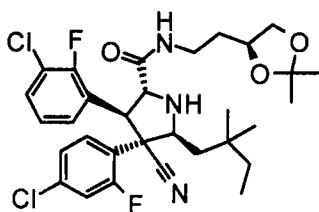
M. W. 566,47 C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 42d**, [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 80d** (0,36 g, 0,59 mmol) được phản ứng với dung dịch nước HCl (1 N, 1 mL) trong tetrahydrofuran (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,32 g, 95%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 566,1784, theo thực tế: 566,1786.

Ví dụ 81a

Điều chế hợp chất trung gian [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

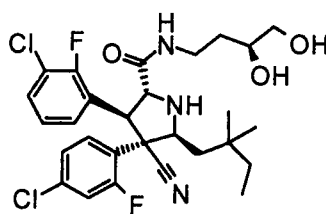


M. W. 608,56 C₃₁H₃₇Cl₂F₂N₃O₃

Huyền phù của [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 80d** (0,4 g, 0,65 mmol) và PtO₂ (0,2 g) trong etyl axetat (15 mL) được lắc mạnh dưới khí H₂ (30 psi) trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc qua miếng đệm xelit ngắn, và phần dịch lọc được cô để tạo ra [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu trắng (0,33 g, 83%).

Ví dụ 81b

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



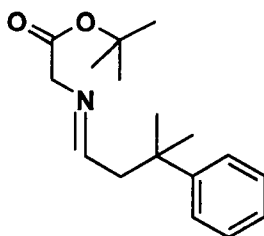
M. W. 568,49 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 42d**, [2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 81a** (0,41 g, 0,67 mmol) được phản ứng với dung dịch nước HCl (1 N, 1 mL) trong tetrahydrofuran (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano - 5-(2,2-dimethyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,38 g, 99%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 568,1940, theo thực tế: 568,1942.

Ví dụ 82a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [3-metyl-3-phenyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 275,39 $C_{17}H_{25}NO_2$

Bước A

Thêm dung dịch tetrahydrofuran (1 M) chứa $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (Aldrich, 50 mL, 50 mmol) dưới khí nitơ vào dung dịch chứa axit 3-metyl-3-phenylbutanoic (ChemBridge) (4,46 g, 25 mmol) trong tetrahydrofuran khan (150 mL) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó được cô. Phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, dung dịch nước HCl, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 3-metyl-3-phenyl-butan-1-ol dưới dạng dầu không màu (4,1 g, 100%).

Bước B

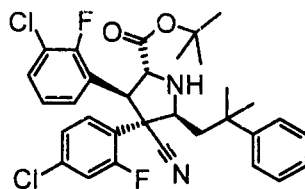
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (1,9 mL, 27 mmol) trong diclometan (10 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (1,7 g, 13 mmol) (Aldrich) trong diclometan (50 mL) ở -78°C . Sau 5 phút, dung dịch chứa 3-metyl-3-phenyl-butan-1-ol (2 g, 12 mmol) trong diclometan (10 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Trietylamin (6,1 mL, 44 mol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, NaHCO_3 bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 3-metyl-3-phenyl-butyraldehyt dưới dạng dầu không màu (Hiệu suất: 1,8 g, 90%).

Bước C

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (1,3 g, 10 mmol) được phản ứng với 3-metyl-3-phenyl-butyraldehyt (1,8 g, 11 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [[3-metyl-3-phenyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (2,3 g, 93%).

Ví dụ 82b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

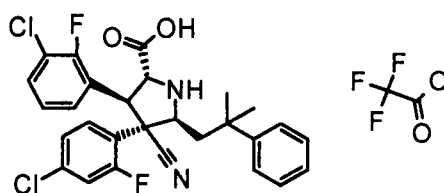


M. W. 585,53 $C_{32}H_{32}Cl_2F_2N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [[3-metyl-3-phenyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 82a** (2,3 g, 8,3 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2,4 g, 7,7 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,7 g, 5,5mmol), và triethylamin (2,1 g, 21 mmol) trong diclometan (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1 g, 22%).

Ví dụ 82c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

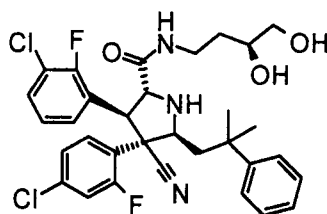


M. W. 529,42 $C_{28}H_{24}Cl_2F_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 82b** (1,0 g, 1,7 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g, 91%).

Ví dụ 82d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



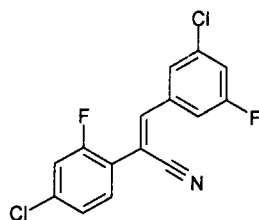
M. W. 616,53 $C_{32}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 82c** (0,35 g, 0,54 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,24 g, 1,62 mmol), HATU (0,37 g, 0,98 mmol) và iPr_2NEt (0,47 mL, 2,7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,21 g, 66%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₂H₃₃Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 616,1940, theo thực tế: 616,1939.

Ví dụ 83a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril

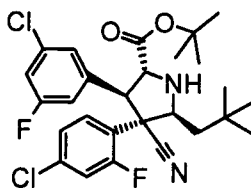


M. W. 308,99 C₁₅H₇Cl₂F₂N

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (3,4 g, 20 mmol) được phản ứng với 3-clo-5-flo-benzaldehyt (Aldrich) (3,77 g, 24 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (4.99 mL, 22 mmol) trong metanol (90 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng bột màu trắng (5,5 g, 90%).

Ví dụ 83b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

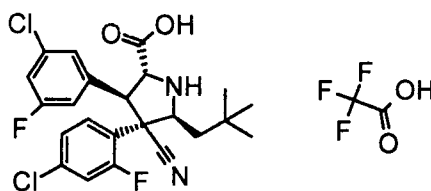


M. W. 523,46 C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2,5 g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 83a**, AgF (1,0 g, 8 mmol), và triethylamin (2,8 mL, 20 mmol) trong diclometan (120 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,2 g, 29%).

Ví dụ 83c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

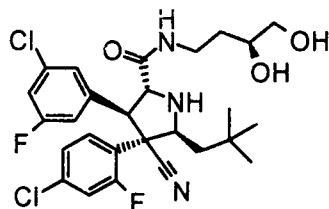


M. W. 467,35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 83b** (1,2 g, 2,2 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g, 97%).

Ví dụ 83d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



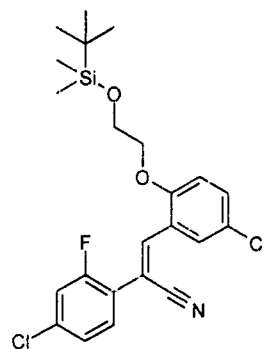
M. W. 554,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 83c** (0,4 g, 0,69 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,3 g, 2,06 mmol), HATU (0,47 g, 1,24 mmol) và iPr_2NEt (0,6 mL, 3,44 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,13 g, 35%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 554,1784, theo thực tế: 554,1782.

Ví dụ 84a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-{2-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-5-clo-phenyl}-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril



M. W. 466,46 $C_{23}H_{26}Cl_2FN O_2Si$

Bước A

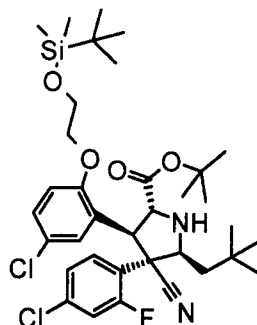
Thêm K_2CO_3 (5,3 g, 38 mmol), và (2-brom-etoxy)-tert-butyl-dimetyl-silan (3,67 g, 15 mmol, Aldrich) vào dung dịch chứa 5-closalixylaldehyt (2 g, 12,8 mmol) (Aldrich) trong N,N-dimetylformamit (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 18 giờ. Nguyên liệu được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, nước muối. Lớp hữu cơ được tách, được cô, và phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:Các hexan=1:8, sau đó 1:4) để tạo ra 2-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-5-clo-benzaldehyt dưới dạng dầu màu nâu (hiệu suất 3,8 g, 91%).

Bước B

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (1,7 g, 10 mmol) được phản ứng với 2-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-5-clo-benzaldehyt (3,8 g, 12,5 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (2,5 mL, 11 mmol) trong metanol (60 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-3-{2-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-5-clo-phenyl}-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng dầu màu vàng (4,5 g, 80%).

Ví dụ 84b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-{2-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-5-clo-phenyl}-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

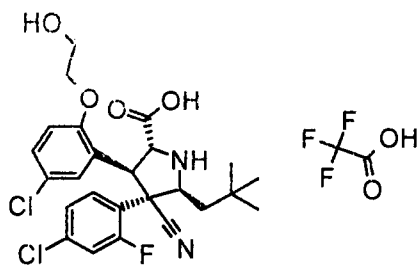


M. W. 679,78 $C_{35}H_{49}Cl_2FN_2O_4Si$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,1 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-{2-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-5-clo-phenyl}-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (3,7 g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 84a**, AgF (1,0 g, 8 mmol), và trietylamin (2,8 mL, 20 mmol) trong diclometan (120 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-{2-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-5-clo-phenyl}-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,0 g, 18%).

Ví dụ 84c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-[5-clo-2-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

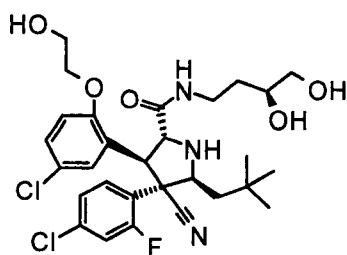


M. W. 509,47 $C_{25}H_{27}Cl_2FN_2O_4 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-{2-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-5-clo-phenyl}-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 84b** (1,0 g, 1,5 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-[5-clo-2-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g, 98%).

Ví dụ 84d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-[5-clo-2-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 596,53 $C_{29}H_{36}Cl_2FN_3O_5$

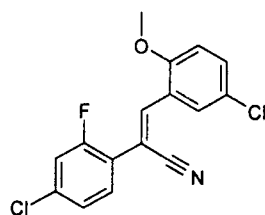
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-[5-clo-2-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 84c** (0,4 g, 0,64 mmol) được phản ứng với

2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,28 g, 1,93 mmol), HATU (0,44 g, 1,15 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,56 mL, 3,21 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-[5-clo-2-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (50 mg, 13%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_5 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$: 596,2089, theo thực tế: 596,2087.

Ví dụ 85a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxy-phenyl)-acrylonitril

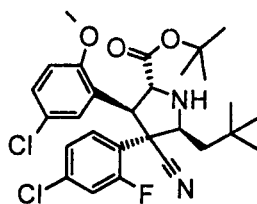


M. W. 322,17 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{FN O}$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (2,8 g, 16,6 mmol) được phản ứng với 5-clo-2-metoxybenzaldehyt (Matrix) (3,4 g, 19,9 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (4,17 mL, 18 mmol) trong metanol (100 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxy-phenyl)-acrylonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (2,0 g, 37%).

Ví dụ 85b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

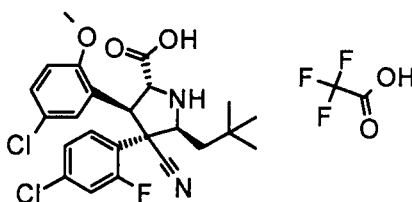


M. W. 535,49 $C_{28}H_{33}Cl_2FN_2O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (1,1 g, 5 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-acrylonitril (1,28 g, 4 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 85a**, AgF (0,76 g, 6 mmol), và trietylamin (1,38 mL, 10 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (0,3 g, 14%).

Ví dụ 85c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

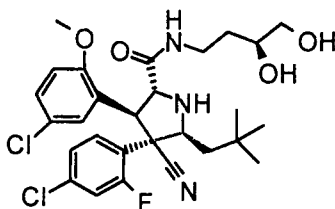


M. W. 479,38 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 85b** (0,3 g, 0,56 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,32 g, 97%).

Ví dụ 85d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



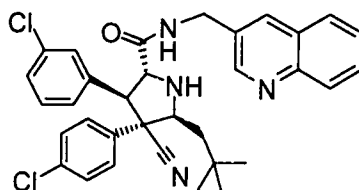
M. W. 566,51 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 85c** (0,32 g, 0,54 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,23 g, 1,62 mmol), HATU (0,37 g, 0,98 mmol) và iPr_2NEt (0,47 mL, 2,7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (65 mg, 21%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₄ + H [(M+H)⁺]: 566,1983, theo thực tế: 566,1984.

Ví dụ 86

Điều chế (quinolin-3-ylmetyl)-amit của axit rac(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



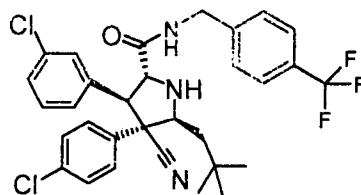
M. W. 571,56 C₃₃H₃₂Cl₂N₄O

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol) được điều chế trong Ví dụ **1d** được phản ứng với quinolin-3-yl-metylamin (47,5 mg, 0,3 mmol), HATU (76,0 mg, 0,2 mmol) và iPr₂NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH₂Cl₂ (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để tạo ra (quinolin-3-ylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (54,4 mg, 47,5%) dưới dạng bột màu trắng.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₃H₃₂Cl₂N₄O + H [(M+H)⁺]: 571,2026, theo thực tế: 571,2027.

Ví dụ 87

Điều chế 4-triflometyl-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



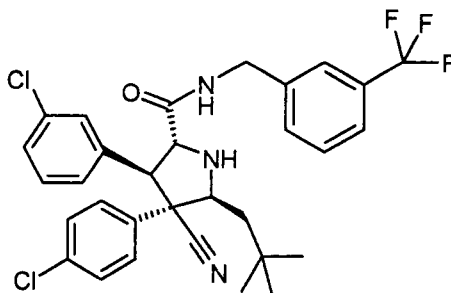
M. W. 588,498 $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1e, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong Ví dụ 1d được phản ứng với 4-triflometylbenzyl amin (52,5 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và iPr_2NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra 4-triflometyl-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (58,1 mg, 58,04%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O + H [(M+H)^+]$: 588,1791, theo thực tế: 588,1788.

Ví dụ 88

Điều chế 3-triflometyl-benzyl amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



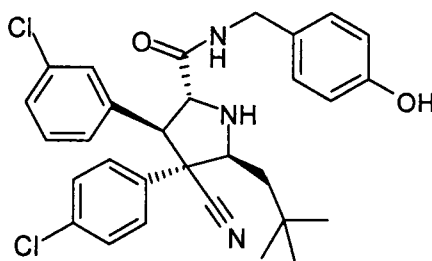
M. W. 588,498 $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 3-triflometylbenzyl amin (52,55 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm để tạo ra 3-triflometyl-benzyl amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (26,2 mg, 26,2%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O} + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 588,1791, theo thực tế: 588,1788.

Ví dụ 89

Điều chế 4-hydroxy-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



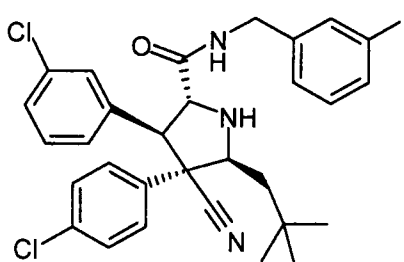
M. W. 536,51 $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 4-hydroxybenzyl amin (36,9 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm để tạo ra 4-hydroxy-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (45,1 mg, 45,0%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₀H₃₁Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 536,1866, theo thực tế: 536,1866.

Ví dụ 90

Điều chế 3-iodo-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



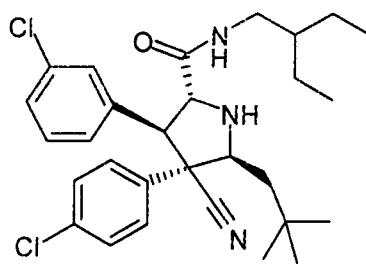
M. W. 646,393 C₃₀H₃₀Cl₂IN₃O

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 1d** được phản ứng với 3-iodobenzyl amin (68,92 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và iPr₂NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH₂Cl₂ (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để tạo ra 3-iodo-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (44,1 mg, 34,1%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₀H₃₀Cl₂IN₃O + H [(M+H)⁺]: 646,0884, theo thực tế: 646,0881.

Ví dụ 91

Điều chế (2-etyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



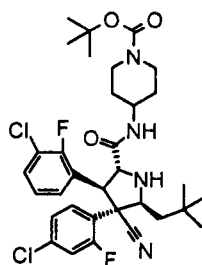
M. W. 514,54 $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,2 mmol) được điều chế trong Ví dụ 1d được phản ứng với 2-etyl butyl amin (30,3 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) và iPr_2NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tạo ra (2-etyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (34 mg, 33,04%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O + H [(M+H)^+]$: 514,2387, theo thực tế: 514,2385.

Ví dụ 92

Điều chế tert-butyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic



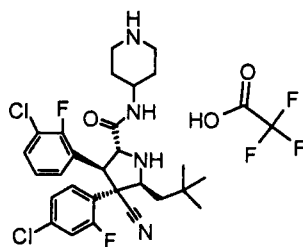
M. W. 649,61 $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 52c** (1,8 g, 3,1 mmol) được phản ứng với tert-butyl este của axit 4-Amino-piperidin-1-carboxylic (Aldrich, 931 mg, 4,65 g, 4,65 mmol), HATU (2,12 g, 0,92 mmol) và iPr₂NEt (2,7 mL, 15,5 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra chất rắn màu trắng (0,758 g, 38%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₄O₃+ H [(M+H)⁺]: 649,2519, theo thực tế: 649,2518.

Ví dụ 93

Điều chế axit piperidin-4-ylamit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



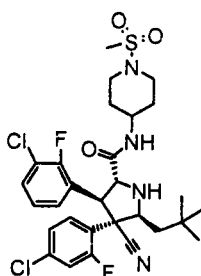
M. W. 549,49 C₂₈H₃₂Cl₂F₂N₄O. C₂HF₃O₂

Thêm tert-butyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic (ví dụ 92, 510 mg, 0,79 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa hỗn hợp của TFA/CH₂Cl₂ (5 mL/10 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được làm khô để tạo ra chất rắn màu trắng sau khi kết tủa từ metylen clorua và etyl axetat. 492 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₃₂Cl₂F₂N₄O + H [(M+H)⁺]: 549,1994, theo thực tế: 549,1994.

Ví dụ 94

Điều chế (1-metansulfonylpiperidin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



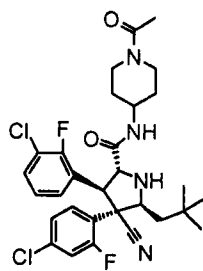
M. W. 627,58 C₂₉H₃₄Cl₂F₂N₄O₃S

Thêm metansulfonyl clorua (14 uL, 0,18 mmol) và trietylamin (84 uL, 0,61 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit piperidin-4-ylamit trifloaxetic axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,10 mmol) trong metylen clorua (10 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được tôi bằng nước và lớp hữu cơ được tách và làm khô bằng natri sulfat. Việc loại bỏ dung môi tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sắc ký bằng thiết bị ISCO (0-10% EtOAc/CH₂Cl₂) để tạo ra chất rắn màu trắng. 53 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₃₄Cl₂F₂N₄O₃S+ H [(M+H)⁺]: 627,1770, theo thực tế: 627,1766.

Ví dụ 95

Điều chế (1-metyl-cacbonyl-piperidin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



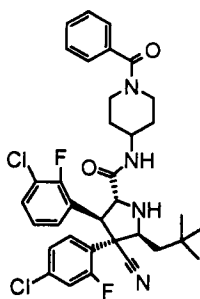
M. W. 591,53 $C_{30}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3$

Thêm axetic anhydrit (18 uL, 0,18 mmol) và trietylamin (84 uL, 0,61 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit piperidin-4-ylamit trifloaxetic axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,10 mmol) trong metylen clorua (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được tôi bằng nước và lớp hữu cơ được tách và làm khô bằng natri sulfat. Việc loại bỏ dung môi tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sắc ký bằng thiết bị ISCO (0-10% EtOAc/CH₂Cl₂) để tạo ra chất rắn màu trắng. 58 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với $C_{30}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$: 591,2100, theo thực tế: 591,2099.

Ví dụ 96

Điều chế (1-benzoyl-piperidin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

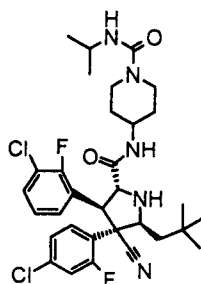


M. W. 653,59 $C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$

Thêm benzoyl clorua (21 uL, 0,18 mmol) và trietylamin (84 uL, 0,61 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit piperidin-4-ylamit trifloaxetic axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,10 mmol) trong metylen clorua (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được tôi bằng nước và lớp hữu cơ được tách và làm khô bằng natri sulfat. Việc loại bỏ dung môi tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sắc ký bằng thiết bị ISCO (0-10% EtOAc/CH₂Cl₂) để tạo ra chất rắn màu trắng. 36 mg. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₅H₃₆Cl₂F₂N₄O₂ + H [(M+H)⁺]: 653,2256, theo thực tế: 653,2253.

Ví dụ 97

Điều chế isopropylamit của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic



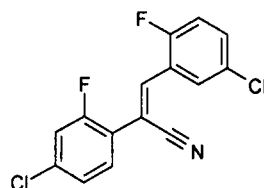
M. W. 634,60 C₃₂H₃₉Cl₂F₂N₅O₂

Thêm 2-propyl isoxyant (18 uL, 0,18 mmol) và trietylamin (84 uL, 0,61 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit piperidin-4-ylamit trifloaxetic axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,10 mmol) trong metylen clorua (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được tôi bằng nước và lớp hữu cơ được tách và làm khô bằng natri sulfat. Việc loại bỏ dung môi tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sắc ký bằng thiết bị ISCO (0-10% EtOAc/CH₂Cl₂) để tạo ra chất rắn màu trắng.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₂H₃₉Cl₂F₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺]:
634,2520, theo thực tế: 634,2522

Ví dụ 98a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril

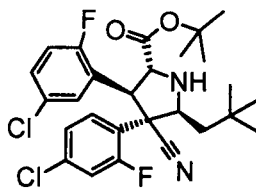


M. W. 310,13 C₁₅H₇Cl₂F₂N

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-flophenylaxetonitril (2,8 g, 16,6 mmol) được phản ứng với 5-clo-2-flobenzaldehyt (Alfa) (3,2 g, 19,9 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (4,17 mL, 18 mmol) trong metanol (100 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-acrylonitril dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (3,5 g, 68,6%).

Ví dụ 98b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

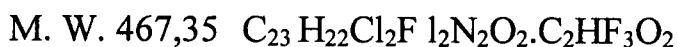
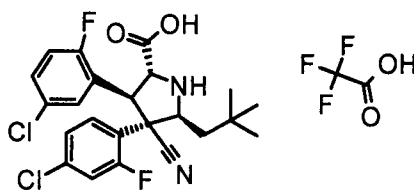


M. W. 523,46 C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (2,2 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxi-phenyl)-acrylonitril (2,46 g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 98a**, AgF (1,52 g, 12 mmol), và triethylamin (2,78 mL, 20 mmol) trong diclometan (1500 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (1,1 g, 26%).

Ví dụ 98c

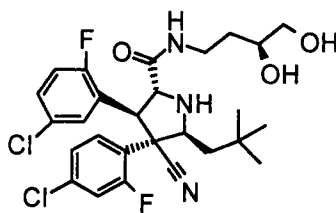
Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 98b** (1,1 g, 2,1 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g, 90%).

Ví dụ 98d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



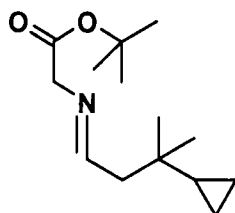
M. W. 554,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 98c** (0,4 g, 0,68 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,3 g, 2,06 mmol), HATU (0,47 g, 1,24 mmol) và iPr_2NEt (0,6 mL, 3,44 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,36 g, 80%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 554,1784, theo thực tế: 554,1782.

Ví dụ 99a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [3-xyclopropyl-3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic



Bước A

Thêm xyclopropylmagie bromua (0,5 M, 160 mL, 80 mmol) vào huyền phù của CuI (7,61 g, 40 mmol) trong tetrahydrofuran khan (100 mL) ở -50°C trong 15 phút. Sau khi quá trình bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút. Sau đó nhiệt độ của hỗn hợp được giảm xuống -50°C, dung dịch tetrahydrofuran (50 mL) chứa diethyl isopropylidenmalonat (Aldrich) (4 g, 20 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Dung dịch nước NH₄Cl bão hoà được bổ sung để tối phản ứng. Hỗn hợp được lọc, và phần dịch lọc được cô để loại bỏ phần lớn tetrahydrofuran. Phần còn lại được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1;20, 1;10) để tạo ra diethyl este của axit 2-(1-xyclopropyl-1-metyl-etyl)-malonic dưới dạng dầu không màu (4,3 g, 89%).

Bước B

Thêm LiCl (1,5 g, 35,6 mmol) và H₂O (0,3 mL, 17,8 mmol) vào dung dịch chứa diethyl este của axit 2-(1-xyclopropyl-1-metyl-etyl)-malonic (4,3 g, 17,8 mmol) trong DMSO (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 170°C trong 4 giờ, sau đó rót lên nước đá-nước, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra etyl este của axit 3-xyclopropyl-3-metyl-butyric dưới dạng dầu không màu (2 g, 66%).

Bước C

Thêm dung dịch tetrahydrofuran (1 M) chứa LiAlH₄ (23,5 mL, 23,5 mmol) vào dung dịch chứa etyl este của axit 3-xyclopropyl-3-metyl-butyric (2 g, 11,75 mmol) trong tetrahydrofuran khan (40 mL) ở 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó rót lên nước đá-nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, dung dịch nước HCl, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc :các hexan = 1;10, 1:5) để tạo ra 3-xyclopropyl-3-metyl-butan-1-ol dưới dạng dầu không màu (0,7 g, 46%).

Bước D

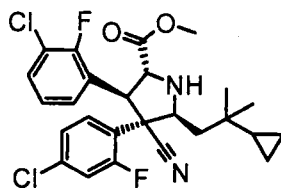
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (0,84 mL, 11,8 mmol) trong diclometan (5 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,75 g, 5,9 mmol) (Aldrich) trong diclometan (30 mL) ở -78°C. Sau 5 phút, dung dịch chứa 3-xyclopropyl-3-metyl-butan-1-ol (0,69 g, 5,4 mmol) trong diclometan (10 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Trietylamin (2,7 mL, 19,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, bão hoà NaHCO_3 , nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 3-xyclopropyl-3-metyl-butyraldehyt dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 0,68 g, 98%).

Bước E

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,65 g, 5 mmol) được phản ứng với 3-xyclopropyl-3-metyl-butyraldehyt (0,68 g, 5,3 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [3-xyclopropyl-3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (0,9 g, 75%).

Ví dụ 99b

Điều chế hợp chất trung gian methyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



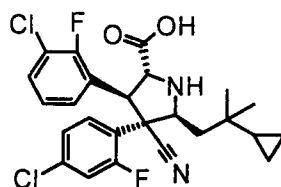
M. W. 507,41 $C_{26}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2$

Thêm một phần trietylamin (0,76 g, 7,5 mmol) và AgF (0,47 g, 3,76 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit [3-xyclopropyl-3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 99a** (0,9 g, 3,76 mmol) và (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,16 g, 3,76 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a** trong diclometan (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được tôi bằng NH_4Cl bão hoà và chiết bằng CH_2Cl_2 . Pha hữu cơ được tách, lọc bằng Xelit và làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô. Phần còn lại được hoà tan vào metanol (40 mL), và DBU (3 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở $100^\circ C$ trong 5 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô. Phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan = 1;5, 1:3) để tạo ra methyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (0,95 g, 50%).

Ví dụ 99c

Điều chế hợp chất trung gian axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

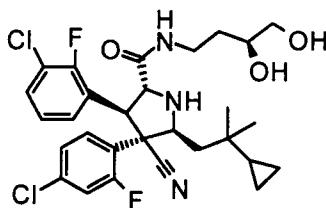
21212

M. W. 493,39 $C_{25}H_{24}Cl_2F_2N_2O_2$

Thêm dung dịch nước (20 mL) chứa NaOH (0,15 g, 3,7mmol) và metanol (20 mL) vào metyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 99b** (0,95 g, 1,87 mmol) trong tetrahydrofuran (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Độ “pH” của hỗn hợp được điều chỉnh tới 5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được cô. Phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, được cô, và nghiền thành bột với diclometan và các hexan để tạo ra axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,78 g, 80%)

Ví dụ 99d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

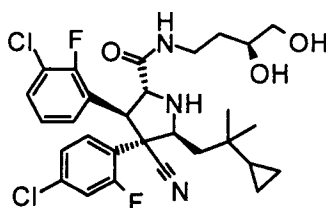
M. W. 580,51 $C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 99c** (0,41 g, 0,83 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) và iPr₂NEt (0,43 mL, 2,5 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,33 g, 70%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₃₃Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 580,1940, theo thực tế: 580,1936.

Ví dụ 99e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 580,51 C₂₉H₃₃Cl₂F₂N₃O₃

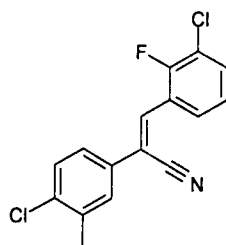
((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,3 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl) -

pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (0,11 g, 37%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (0,11 g, 37%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₃₃Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]: 580,1940, theo thực tế: 580,1941.

Ví dụ 100a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-3-metyl-phenyl)-acrylonitril



M. W. 306,17 C₁₆H₁₀Cl₂FN

Bước A

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 57 Bước A**, rượu 4-clo-2-metylbenzyl (PLATTE) (1,69 g, 11 mmol) được phản ứng với thionyl clorua (20 mL) để tạo ra 4-clo-2-metylbenzyl clorua dưới dạng dầu không màu (1,83 g, 97%).

Bước B

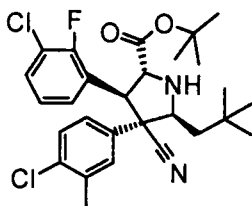
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 57 Bước B**, 4-clo-2-metylbenzyl clorua (1,83 g, 10 mmol) được phản ứng với KCN (1,76 g, 27 mmol) trong etanol (13 mL) và nước (10 mL) ở 100°C trong 1 giờ để tạo ra 4-clo-2-metylbenzyl xyanua dưới dạng dầu màu vàng (1,2 g, 69%)

Bước C

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2-methylbenzyl xyanua (1,2 g, 7,2 mmol) được phản ứng với 3-clo-2-flobenzaldehyt (1,38 g, 8,7 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (1,82 mL, 8 mmol) trong metanol (50 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-3-metyl-phenyl)-acrylonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (2,0 g, 91%).

Ví dụ 100b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



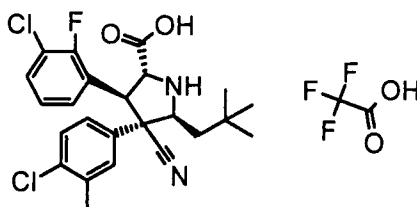
M. W. 519,49 C₂₈H₃₃Cl₂N₂O₂

Thêm một phần triethylamin (1,7 g, 12 mmol) và AgF (0,9 g, 7,3 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit [3-xyclopropyl-3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (0,93 g, 7,3 mmol) và vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit [3-xyclopropyl-3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 99a** (1,6 g, 7,3 mmol) và (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,5 g, 4,9 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 100a** trong diclometan (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau đó hỗn hợp được tối bằng NH₄Cl bão hoà và chiết bằng CH₂Cl₂. Pha hữu cơ được tách, lọc bằng Xelit và làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô. Phần còn lại được hoà tan vào tert-butanol (30 mL), và DBU (5 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ,

sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và được cô. Phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc :các hexan = 1;10, 1:5) để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (2 g, 80%).

Ví dụ 100c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

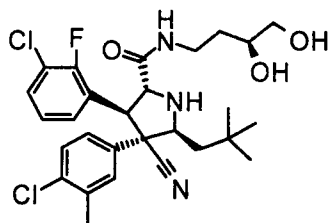


M. W. 463,38 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 100b** (2,0 g, 3,8 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,88 g, 85%).

Ví dụ 100d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



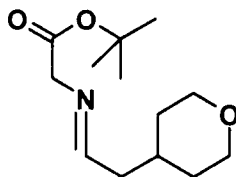
M. W. 550,50 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 100c** (0,44 g, 0,76 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,33 g, 2,3 mmol), HATU (0,52 g, 1,37 mmol) và iPr_2NEt (0,66 mL, 3,8 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,26 g, 64%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 550,2034, theo thực tế: 550,2034.

Ví dụ 101a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-eth-(E)-ylidenamino]-axetic

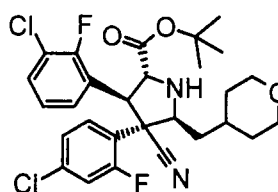


M. W. 241,33 $C_{13}H_{23}NO_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,65 g, 5 mmol) được phản ứng với (tetrahydro-pyran-4-yl)-axetaldehyt (Pharmacore) (0,64 g, 5 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-eth-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (0,43 g, 33%).

Ví dụ 101b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

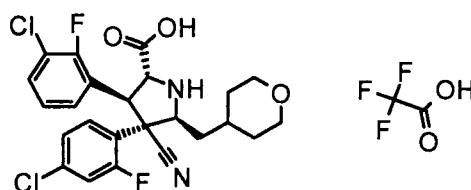


M. W. 551,47 C₂₈H₃₀Cl₂F₂N₂O₃

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-eth-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 100a** (0,43 g, 1,8 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (0,31 g, 1 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,19 g, 1,5 mmol), và triethylamin (0,46 g, 4,5 mmol) trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo bằng cách phản ứng với DBU trong tert-butanol ở 100°C trong 8 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,45 g, 82%).

Ví dụ 101c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

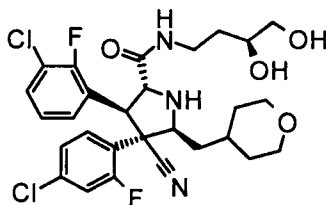


M. W. 495,36 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 101b** (0,45 g, 0,81 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g, 80%).

Ví dụ 101d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 582,47 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

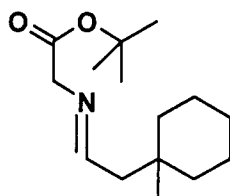
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-

flo-phenyl)-4-xyano-5-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 101c** (0,15 g, 0,25 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,11 g, 0,74 mmol), HATU (0,17 g, 0,44 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,21 mL, 1,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,25 g, 80%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 582,1733, theo thực tế: 582,1731.

Ví dụ 102a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [2-(1-metyl-xyclohexyl)-eth-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 253,39 $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2$

Bước A.

Thêm metyl (dimetoxyposphonyl)axetat (Aldrich) (11,3 g, 61,8 mmol) vào huyền phù của NaH (60%, 3 g, 74 mmol) trong DME (100 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, sau đó xyclohexanon (6,07 g, 61,8 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước NH_4Cl bão hoà được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng MgSO_4 , được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các

hexan=1;10) để tạo ra metyl este của axit xyclohexyliden-axetic dưới dạng dầu không màu (6,4 g, 67%).

Quá trình biến đổi tương tự được đề xuất bởi Bruckner, R. và cộng sự trong *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2119-2133 và các quy trình mô tả được sử dụng mà không cần cải biến.

Bước B

Thêm dung dịch etyl ete (1,6 M) chứa MeLi (50 mL, 80 mmol) vào huyền phù của CuI (7,61 g, 40 mmol) trong etyl ete khan (20 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó diclometan (20 mL) được bổ sung dưới khí nitơ ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi lại. Bổ sung diclometan (20 mL) vào phần còn lại và nhiệt độ của hỗn hợp được giảm xuống -78°C. Bổ sung clotrimetylsilan (4,3 g, 40 mmol) và dung dịch diclometan (20 mL) chứa xyclohexyliden-metyl este của axit axetic (3,1 g, 20 mmol) vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được tăng từ từ đến 0°C và khuấy trong 1 giờ. Dung dịch nước NH₄Cl bão hòa được bổ sung để thôi phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl ete hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng MgSO₄, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1;5) để tạo ra metyl este của axit (1-metyl-xyclohexyl)-axetic dưới dạng dầu không màu (3,3 g, 97%).

Quá trình biến đổi tương tự được đề xuất bởi Yamamoto, Y. và cộng sự trong *Tetrahedron Letter* **44** (2003), 4265-4266 và các quy trình mô tả được sử dụng mà không cần cải biến.

Bước C

Bổ sung dung dịch tetrahydrofuran (1 M) chứa LiAlH₄ (29 mL, 29 mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit (1-metyl-xyclohexyl)-axetic (3,3 g, 19,4 mmol) trong tetrahydrofuran khan (50 mL) ở 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản

ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó rót lên nước đá-nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, dung dịch nước HCl, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan = 1:4) để tạo ra 2-(1-metyl-xyclohexyl)-etanol dưới dạng dầu không màu (2,2 g, 80%).

Bước D

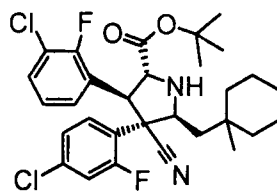
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (2,44 mL, 34,3 mmol) trong diclometan (8 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (2,18 g, 17,2 mmol) (Aldrich) trong diclometan (12 mL) ở -78°C. Sau 5 phút, dung dịch chứa 2-(1-metyl-xyclohexyl)-etanol (2,2 g, 15,6 mmol) trong diclometan (10 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Trietylamin (7,8 mL, 56 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, bão hoà NaHCO₃, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra (1-metyl-xyclohexyl)-axetaldehyt dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 2 g, 91%).

Bước E

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (1,87 g, 14,3 mmol) được phản ứng với (1-metyl-xyclohexyl)-axetaldehyt (2,9 g, 14,3 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2-(1-metyl-xyclohexyl)-eth-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (3,4 g, 95%).

Ví dụ 102b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

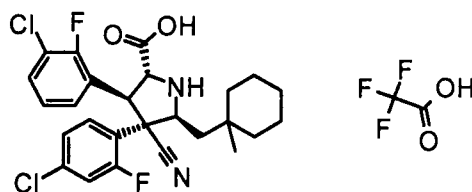


M. W. 563,52 $C_{30}H_{34}Cl_2F_2N_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [2-(1-metyl-xyclohexyl)-eth-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 101a** (2,55 g, 10 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2,5 g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1,55 g, 12,3 mmol), và triethylamin (2,8 mL, 20 mmol) trong diclometan (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (10 ml) trong tert-butanol (50 mL) ở 100°C trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3 g, 66%).

Ví dụ 102c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

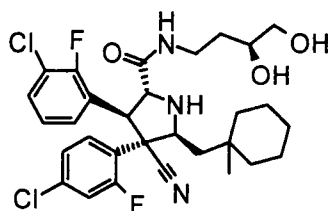


M. W. 507,41 $C_{26}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 102b** (3 g, 5,3 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (3,3 g, 100%).

Ví dụ 102d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 594,53 $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

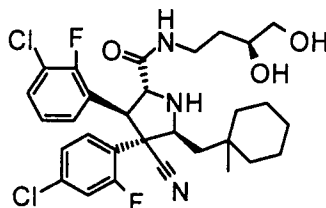
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 102c** (0,5 g, 0,8 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,35 g, 2,41 mmol), HATU (0,55 g, 1,45 mmol) và iPr_2NEt (0,70 mL, 4,0 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-

(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,22 g, 46%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₃+H [(M+H)⁺]: 594,2097, theo thực tế: 594,2094.

Ví dụ 102e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



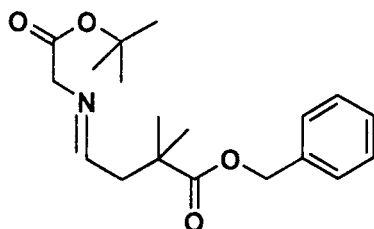
M. W. 594,53 C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,18 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (78 mg, 71%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (80 mg, 73%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₃+H [(M+H)⁺]: 594,2097, theo thực tế: 594,2094.

Ví dụ 103a

Điều chế hợp chất trung gian benzyl este của axit 4-[(E)-tert-butoxycarbonylmetylimino]-2,2-dimetyl-butyríc



M. W. 333,43 $C_{19}H_{27}NO_4$

Bước A

Hỗn hợp của 2,2-dimetylbutyrolacton (6,84 g, 60 mmol) và KOH (3,36 mmol) trong H_2O (60 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô tới khô để tạo ra muối monokali của axit 4-hydroxy-2,2-dimetyl-butanoic dưới dạng chất rắn màu trắng (10,2 g, 100%).

Bước B

Thêm NaI (10,8 g, 72 mmol) và K_2CO_3 (8,29 g, 60 mmol) vào hỗn hợp của muối monokali của axit 4-hydroxy-2,2-dimetyl-butanoic (60 mmol) và benzyl bromua (8,55 mL, 72 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở hồi lưu trong 18 giờ. Chất kết tủa được lọc ra và phần dịch lọc được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc: các hexan=1:2) để tạo ra benzyl este của axit 4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyríc dưới dạng dầu không màu (9 g, 67%)

Quá trình biến đổi tương tự được đề xuất trong EP246529 và các quy trình mô tả được sử dụng mà không cần cải biến.

Bước C

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (3,1 mL, 44 mmol) trong diclometan (5 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (2,8 mL, 22 mmol)

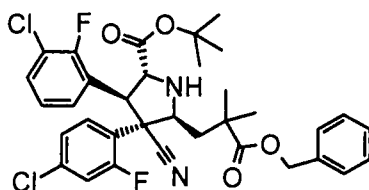
(Aldrich) trong diclometan (40 mL) ở -78°C . Sau 5 phút, dung dịch chứa benzyl este của axit 4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyríc (4,5 g, 20 mmol) trong diclometan (5 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Trietylamin (10 mL, 72 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, bão hoà NaHCO_3 , nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra benzyl este của axit 2,2-dimetyl-4-oxo-butyríc dưới dạng dầu không màu (Hiệu suất: 2,9 g, 66%).

Bước D

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (1,72 g, 13,2 mmol) được phản ứng với benzyl este của axit 2,2-dimetyl-4-oxo-butyríc (4,1 g, 13,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra benzyl este của axit 4-[(E)-tert-butoxycarbonylmetylimino]-2,2-dimetyl-butyríc dưới dạng dầu không màu (4,1 g, 93%).

Ví dụ 103b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benzyloxycarbonyl-2-metyl-propyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

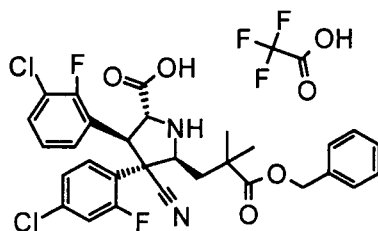


M. W. 643,56 $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, benzyl este của axit 4-[(E)-tert-butoxycarbonylmethylimino]-2,2-dimetyl-butyrlic được điều chế trong **Ví dụ 103a** (4,1 g, 12,3 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2,5 g, 8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1,55 g, 12,3 mmol), và triethylamin (2,5 g, 24 mmol) trong diclometan (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (4 ml) trong tert-butanol (40 mL) ở 100°C trong 4 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benzyloxycarbonyl-2-metyl-propyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu vàng nhạt (0,98 g, 19%).

Ví dụ 103c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benzyloxycarbonyl-2-metyl-propyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

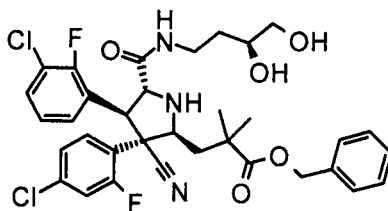


M. W. 587,46 $C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_2O_4.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benzyloxycarbonyl-2-metyl-propyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 103b** (0,98 g, 1,6 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benzyloxycarbonyl-2-metyl-propyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu trắng (0,94 g, 86%).

Ví dụ 103d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benzyloxycarbonyl-2-metyl-propyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 674,57 $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_5$

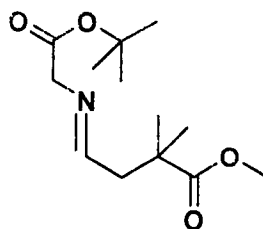
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benzyloxycarbonyl-2-metyl-propyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 103c** (0,94 g, 1,34 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,58 g, 4,0 mmol), HATU (0,92 g, 2,41 mmol) và iPr_2NEt (1,17 mL, 6,7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benzyloxy-carbonyl-2-metyl-propyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,2 g, 22%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_5+H [(M+H)^+]$: 674,1995, theo thực tế: 674,1991.

Ví dụ 104a

Điều chế hợp chất trung gian methyl este của axit 4-[(E)-tert-butoxycarbonylmetylimino]-2,2-dimetyl-butyric

21212

M. W. 257,33 $C_{13}H_{23}NO_4$ **Bước A**

Hỗn hợp của 2,2-dimetylbutyrolacton (6,84 g, 60 mmol) và KOH (3,36 g) trong H_2O (60 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và axit hoá đến độ “pH” 5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp sau đó được chiết bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit 4-hydroxy-2,2-dimetyl-butanoic dưới dạng dầu không màu (4 g, 51%).

Bước B

Bổ sung dung dịch hexan (2,0 M) chứa trimetylsilyldiazometan (Aldrich) (12,5 mL, 25mmol) vào hỗn hợp của axit 4-hydroxy-2,2-dimetyl-butanoic (2,2 g, 16,6 mmol) trong etyl ete (16 mL) và metanol (24 mL) ở $0^\circ C$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $0^\circ C$ trong 1 giờ. Các dung môi được làm bay hơi. Phần còn lại hấp thụ trong etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước HCl pha loãng, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo ra metyl este của axit 4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyric dưới dạng dầu không màu (1,5 g, 62%).

Bước C

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (1,77 mL, 25 mmol) trong diclometan (5 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (1,09 mL, 12,5 mmol) (Aldrich) trong diclometan (20 mL) ở $-78^\circ C$. Sau 5 phút, dung dịch chứa metyl este của axit 4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyric (1,5 g, 11,3 mmol) trong diclometan (5 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $-78^\circ C$ trong

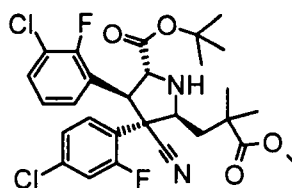
15 phút. Triethylamin (5,7 mL, 41 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra metyl este của axit 2,2-dimetyl-4-oxo-butyric dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 1,2 g, 81%).

Bước D

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (1,09 g, 8,32 mmol) được phản ứng với metyl este của axit 2,2-dimetyl-4-oxo-butyric (1,2 g, 8,32 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra metyl este của axit 4-[(E)-tert-butoxycarbonylmetylimino]-2,2-dimetyl-butyric dưới dạng dầu không màu (2,1 g, 100%).

Ví dụ 104b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metoxycarbonyl-2-metyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



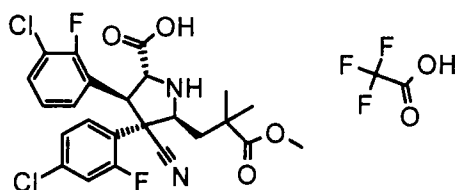
M. W. 567,47 C₂₈H₃₀Cl₂F₂N₂O₄

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, metyl este của axit 4-[(E)-tert-butoxycarbonylmetylimino]-2,2-dimetyl-butyric được

điều chế trong **Ví dụ 104a** (2,1 g, 8,3 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2,05 g, 6,7 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1,27 g, 10 mmol), và triethylamin (2,3 mL, 17 mmol) trong diclometan (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (2 ml) trong tert-butanol (10 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metoxycacbonyl-2-metyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,75 g, 20%).

Ví dụ 104c

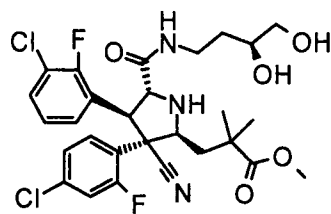
Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metoxycacbonyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

M. W. 511,36 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metoxycacbonyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 104b** (0,7 g, 1,23 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metoxycacbonyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,75 g, 97%).

Ví dụ 104d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metoxycacbonyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 598,47 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_5$

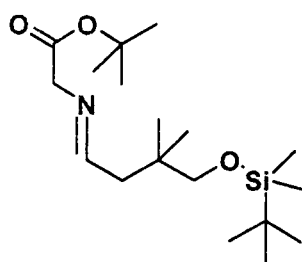
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenoxyacacbonyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 104c** (0,75 g, 1,26 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,52 g, 3,6 mmol), HATU (0,82 g, 2,16 mmol) và iPr_2NEt (1,04 mL, 6 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenoxyacacbonyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,45 g, 56%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_5+H [(M+H)^+]$: 598,1682, theo thực tế: 598,1679.

Ví dụ 105a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic

21212

M. W. 343,59 $C_{18}H_{37}NO_3Si$ **Bước A**

Hỗn hợp của 2,2-dimethyl-propan-1,3-diol (Aldrich) (10 g, 96 mmol) và imidazol (9,8 g, 140 mmol) trong diclometan (200 mL) được bổ sung tert-butyldimethylsilylclorua (15,9 g, 10,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước sau đó được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, được cô để tạo ra 3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-propan-1-ol dưới dạng dầu không màu (20,4 g, 97%).

Bước B

Bổ sung dung dịch diclometan (20 mL) chứa metansulfonyl clorua (Aldrich) (8,69 mL, 112 mmol) vào dung dịch chứa 3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-propan-1-ol (20,4 g, 93 mmol) và triethylamin (26 g, 186 mmol) trong diclometan (200 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước HCl pha loãng, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo ra 3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-propyl este của axit metansulfonic dưới dạng dầu màu vàng (24 g, 87%).

Bước C

Bổ sung KCN (2,85 g, 44 mmol) vào dung dịch chứa 3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-propyl este của axit metansulfonic (5 g, 16,8

mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, và nước được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan = 1;4) để tạo ra 4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-3,3-dimetyl-butyronitril dưới dạng dầu màu vàng (2,2 g, 57%).

Bước D

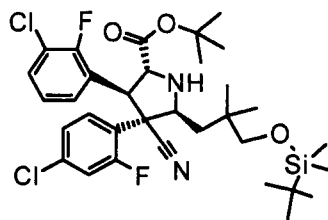
Thêm nhỏ giọt dung dịch toluen (1 M) chứa DIBAL (10,6 mL, 10,6 mmol) vào dung dịch chứa 4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-3,3-dimetyl-butyronitril (2,2 g, 9,67 mmol) (Aldrich) trong diclometan (20 mL) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào dung dịch nước NH₄Cl bão hoà. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1:4) để tạo ra 4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-3,3-dimetyl-butyraldehyt dưới dạng dầu không màu (Hiệu suất: 0,84 g, 38%).

Bước E

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,52 g, 3,64 mmol) được phản ứng với 4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-3,3-dimetyl-butyraldehyt (0,84 g, 3,64 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (1,25 g, 100%).

Ví dụ 105b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-2,2-dimetyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

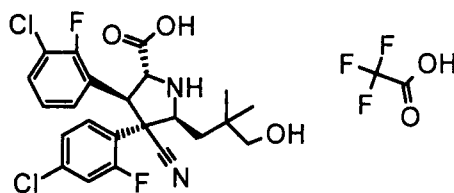


M. W. 653,72 $C_{33}H_{44}Cl_2F_2N_2O_3Si$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 105a** (1,25 g, 3,64 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (0,93 g, 3 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,57 g, 4,5 mmol), và triethylamin (1,05 mL, 7,5 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (3,6 ml) trong tert-butanol (15 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-2,2-dimetyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, 61%).

Ví dụ 105c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

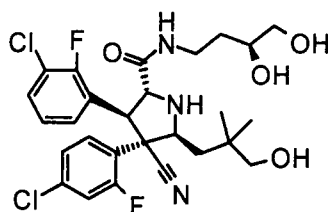


M. W. 483,35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 105b** (1,1g, 1,68 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1 g, 100%).

Ví dụ 105d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 570,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

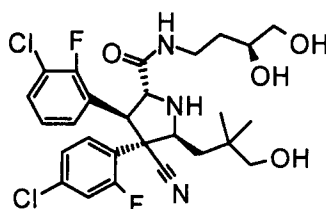
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 105c** (1 g, 1,67 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,73 g, 5 mmol), HATU (1,14 g, 3 mmol) và iPr_2NEt (1,46 mL, 8,4 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-

hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g, 64%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₄+H [(M+H)⁺]: 570,1733, theo thực tế: 570,1731.

Ví dụ 105e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



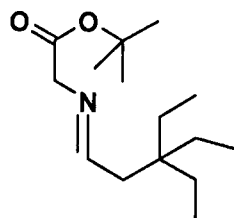
M. W. 570,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₄

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,24 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S, 4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (102 mg, 43%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (93 mg, 39%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₄+H [(M+H)⁺]: 570,1733, theo thực tế: 570,1730.

Ví dụ 106a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [3,3-diethyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 255,40 $C_{15}H_{29}NO_2$

Bước A

Thêm dung dịch diclometan (1 M) chứa $TiCl_4$ (100 mL, 100 mmol) vào dung dịch chứa dimetyl malonat (10 g, 75mmol), 3-pentanon (6,5 g, 75 mmol) và pyridin (7,9 g, 100 mmol) trong tetrahydrofuran khan (300 mL) ở $0^\circ C$ trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau khi quá trình bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Nước được bổ sung để tối phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl ete. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký ($EtOAc$:các hexan=1;20) để tạo ra dimetyl este của axit 2-(1-etyl-propyliden)-malonic dưới dạng dầu màu vàng (7 g, 46%).

Bước B

Thêm etylmagie clorua (2 M, 40 mL, 80 mmol) vào huyền phù của CuI (7,61 g, 40 mmol) trong tetrahydrofuran khan (100 mL) ở $-50^\circ C$ trong 15 phút. Sau khi quá trình bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút. Sau đó nhiệt độ của hỗn hợp được giảm xuống $-50^\circ C$, dung dịch tetrahydrofuran (50 mL) chứa dimetyl este của axit 2-(1-etyl-propyliden)-malonic (3,5 g, 17,5 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Dung dịch nước NH_4Cl bão hoà được bổ sung để tối phản ứng. Hỗn hợp được lọc, và phần

dịch lọc được cô để loại bỏ phần lớn tetrahydrofuran. Phần còn lại được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1;30) để tạo ra dimetyl este của axit 2-(1,1-dietyl-propyl)-malonic dưới dạng dầu không màu (2,6 g, 57%).

Bước C

Thêm LiCl (0,91 g, 21,6 mmol) và H₂O (0,19 mL, 11 mmol) vào dung dịch chứa dimetyl este của axit 2-(1,1-dietyl-propyl)-malonic (2,5 g, 11 mmol) trong DMSO (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 170°C trong 4 giờ, sau đó rót lên nước đá-nước, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra metyl este của axit 3,3-dietyl-pentanoic dưới dạng dầu màu vàng (1,9 g, 100%).

Bước D

Thêm dung dịch tetrahydrofuran (2 M) chứa LiAlH₄ (9 mL, 18 mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 3,3-dietyl-pentanoic (1,9 g, 11 mmol) trong tetrahydrofuran khan (50 mL) ở 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó rót lên nước đá-nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, dung dịch nước HCl, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra 3,3-dietyl-pentan-1-ol dưới dạng dầu màu vàng (1,4 g, 90%).

Bước E

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (1,4 mL, 19.8 mmol) trong diclometan (5 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,86 mL, 9,9 mmol) (Aldrich) trong diclometan (20 mL) ở -78°C. Sau 5 phút, dung dịch chứa 3,3-dietyl-pentan-1-ol (1,3 g, 9 mmol) trong diclometan (5 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Trietylamin (4,5 mL, 32 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được

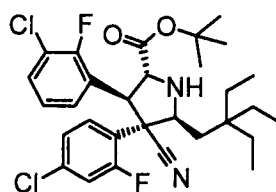
thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, bão hoà NaHCO₃, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra 3,3-diethyl-pentanal dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 1 g, 78%).

Bước F

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,92 g, 7 mmol) được phản ứng với 3,3-diethyl-pentanal (1 g, 7 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [3,3-diethyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (1,8 g, 100%).

Ví dụ 106b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-diethyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



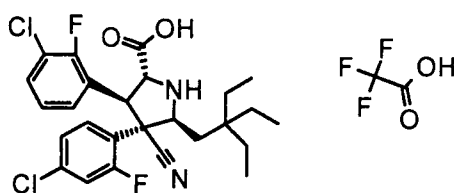
M. W. 507,41 C₂₆H₂₆Cl₂F₂N₂O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [3,3-diethyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 106a** (1,8 g, 7 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,74 g, 5,6 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1,1 g, 8,6mmol), và triethylamin (1,95 mL, 14 mmol) trong diclometan (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (7 ml) trong tert-butanol (30 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dietyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu trắng (1,8 g, 57%).

Ví dụ 106c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dietyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic

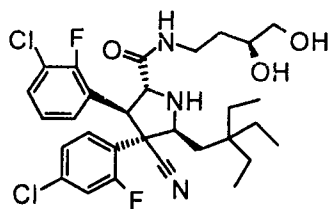


M. W. 509,43 $C_{26}H_{28}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dietyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 106b** (1,8 g, 3,2 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dietyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2 g, 100%).

Ví dụ 106d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dietyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



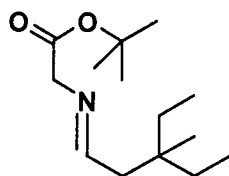
M. W. 596,54 $C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-diethyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 106c** (0,5 g, 0,8 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,35 g, 2,4 mmol), HATU (0,55 g, 1,4 mmol) và iPr_2NEt (0,7 mL, 4 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-diethyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,33 g, 70%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$: 596,2253, theo thực tế: 596,2254.

Ví dụ 107a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [3-etyl-3-metyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 241,38 $C_{14}H_{27}NO_2$

Bước A

Bổ sung metylmagie clorua (3 M, 20 mL, 60 mmol) vào huyền phù của CuI (5,7 g, 30 mmol) trong tetrahydrofuran khan (100 mL) ở -50°C trong 15 phút. Sau khi quá trình bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút. Sau đó nhiệt độ của hỗn hợp được giảm xuống -50°C , dung dịch tetrahydrofuran (20 mL) chứa dimetyl este của axit 2-(1-etyl-propyliden)-malonic (3 g, 15 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 106a Bước A** được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Dung dịch nước NH_4Cl bão hoà được bổ sung để tôi phản ứng. Hỗn hợp được lọc, và phần dịch lọc được cô để loại bỏ phần lớn tetrahydrofuran. Phần còn lại được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc :các hexan=1;30) để tạo ra dimetyl este của axit 2-(1-etyl-1-metyl-propyl)-malonic dưới dạng dầu không màu (3 g, 93%).

Bước B

Thêm LiCl (1,2 g, 28 mmol) và H_2O (0,25 mL, 14 mmol) vào dung dịch chứa dimetyl este của axit 2-(1-etyl-1-metyl-propyl)-malonic (3 g, 14 mmol) trong DMSO (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 170°C trong 3 giờ, sau đó rót lên nước đá-nước, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra metyl este của axit 3-etyl-3-metyl-pentanoic dưới dạng dầu màu vàng (1,5 g, 68%).

Bước C

Thêm dung dịch tetrahydrofuran (2 M) chứa LiAlH_4 (5 mL, 10 mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 3-etyl-3-metyl-pentanoic (1,5 g, 9,4 mmol) trong tetrahydrofuran khan (30 mL) ở 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó rót lên nước đá-nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, dung dịch nước HCl, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 3-etyl-3-metyl-pentan-1-ol dưới dạng dầu màu vàng (1,3 g, 100%).

Bước D

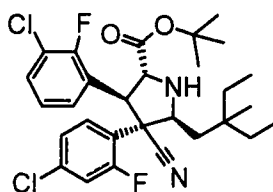
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (1,56 mL, 22 mmol) trong diclometan (5 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,96 mL, 11 mmol) (Aldrich) trong diclometan (20 mL) ở -78°C . Sau 5 phút, dung dịch chứa 3-etyl-3-metyl-pentan-1-ol (1,3 g, 10 mmol) trong diclometan (5 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Trietylamin (5 mL, 36 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, NaHCO_3 bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 3-etyl-3-metyl-pentanal dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 1 g, 78%).

Bước F

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (1,0 g, 7,8 mmol) được phản ứng với 3-etyl-3-metyl-pentanal (1 g, 7.8 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [3-etyl-3-metyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (1,9 g, 100%).

Ví dụ 107b

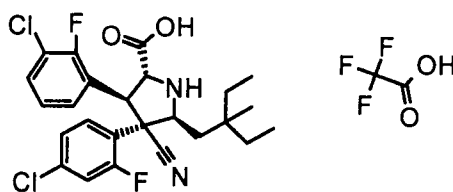
Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-metyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [3-ethyl-3-metyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 107a** (1,9 g, 7,8 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,9 g, 6,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1,2 g, 9,4 mmol), và trietylamin (2,1 mL, 15 mmol) trong diclometan (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (7 ml) trong tert-butanol (30 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-metyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu vàng nhạt (2,5 g, 74%).

Ví dụ 107c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-metyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

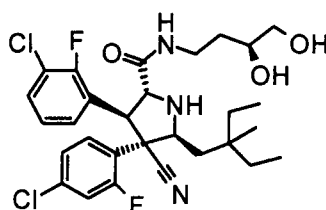


Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-metyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 107b** (1,8 g, 3,2 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-

2-metyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,5 g, 91%).

Ví dụ 107d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-metyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



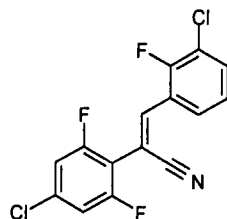
M. W. 582,52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-metyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 106c** (0,6 g, 1 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,43 g, 3 mmol), HATU (0,67 g, 1,8 mmol) và iPr_2NEt (0,86 mL, 4,9 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano -5-(2-etyl-2-metyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g, 53%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3+H$ [$(M+H)^+$]: 582,2097, theo thực tế: 582,2096.

Ví dụ 108a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-2-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril



M. W. 328,12 $C_{15}H_6Cl_2F_3N$

Bước A

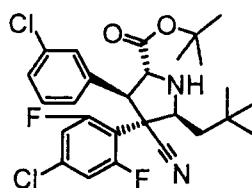
Thêm KCN (1,75 g, 27 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-2,6-diflobenzyl bromua (Alfa) (2,5 g, 10 mmol) trong etanol (13 mL) và H₂O (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan = 1;4) để tạo ra (4-clo-2,6-diflo-phenyl)-axetonitril dưới dạng dầu màu vàng (1,1 g, 57%).

Bước B

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1b, (4-clo-2,6-diflo-phenyl)-axetonitril (1,1 g, 6 mmol) được phản ứng với 2-flo-3-clobenzaldehyt (1,2 g, 7mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (1,5 mL, 7 mmol) trong metanol (40 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (1,5 g, 75%).

Ví dụ 108b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

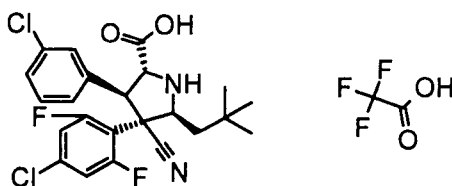


M. W. 505,46 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (1 g, 5 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,3 g, 4mmol) được điều chế trong **Ví dụ 109a**, AgF (0,77 g, 6 mmol), và trietylamin (1,4 mL, 10 mmol) trong diclometan (120 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (4,8 ml) trong tert-butanol (20 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu trắng (0,9 g, 41%).

Ví dụ 108c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



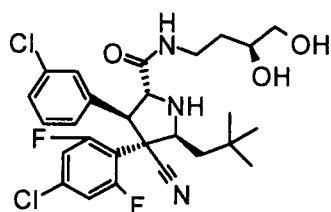
M. W. 467,35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 108b** (0,9 g, 1,7 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong

diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g, 91%).

Ví dụ 108d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



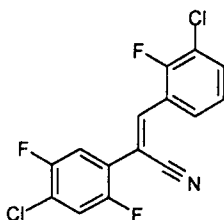
M. W. 572,45 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 108c** (0,4 g, 0.67 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,29 g, 2 mmol), HATU (0,46 g, 1,2 mmol) và iPr_2NEt (0,58 mL, 3,3 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g, 77%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$: 572,1689, theo thực tế: 572,1691.

Ví dụ 109a

Điều chế hợp chất trung gian (Z)-2-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril



M. W. 328,12 $C_{15}H_6Cl_2F_3N$

Bước A

Thêm dung dịch chứa $BH_3 \cdot THF$ (1 M, 62 mL, 62 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-clo-2,5-diflobenzoic (Oakwood) (6,08 g, 31 mmol) trong tetrahydrofuran khan (75 mL) ở $0^\circ C$. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước HCl được thêm vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo ra (4-clo-2,5-diflo-phenyl)-metanol dưới dạng dầu không màu (5,5 g, 98%).

Bước B

Hỗn hợp của (4-clo-2,5-diflo-phenyl)-metanol (5,5 g, 32 mmol) trong thionyl clorua (25 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu ($100^\circ C$) trong 30 phút. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Phần còn lại được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà, nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo ra 1-clo-4-clometyl-2,5-diflo-benzen dưới dạng dầu màu vàng (2,1 g, 34%).

Bước C

Thêm KCN (1,8 g, 28 mmol) vào dung dịch chứa 1-clo-4-clometyl-2,5-diflo-benzen (2,1 g, 11 mmol) trong etanol (13 mL) và H_2O (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở $100^\circ C$ trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, và chiết

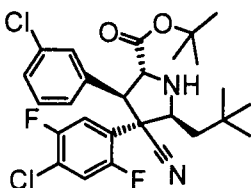
bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc :các hexan = 1;4) để tạo ra 4-clo-2,5-diflo-phenyl)-axetonitril dưới dạng dầu màu vàng (1,0 g, 50%).

Bước D

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1b**, 4-clo-2,5-diflo-phenyl)-axetonitril (1,0 g, 5 mmol) được phản ứng với 2-flo-3-clobenzaldehyt (1,0 g, 6 mmol), dung dịch metanol (25% khối lượng) chứa natri metoxit (1,3 mL, 5,9 mmol) trong metanol (40 mL) ở 50°C trong 3 giờ để tạo ra (Z)-2-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g, 75%).

Ví dụ 109b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



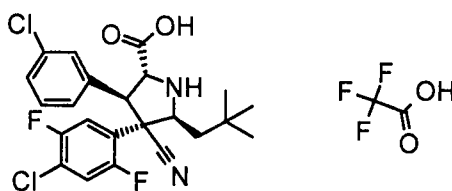
M. W. 505,46 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, tert-butyl este của axit [3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 1a** (5 mmol) được phản ứng với (Z)-2-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,3 g, 3 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 109a**, AgF (0,77 g, 6 mmol), và trietylamin (1,4 mL, 10 mmol) trong diclometan (120 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (4,8 ml) trong tert-butanol (20 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gôm màu vàng nhạt (1,5 g, 69%).

Ví dụ 109c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

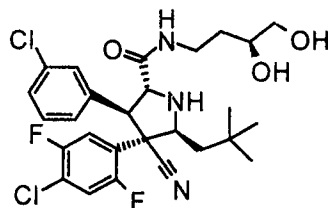


M. W. 467,35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 109b** (1,5 g, 2,8 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (1,5 g, 91%).

Ví dụ 109d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



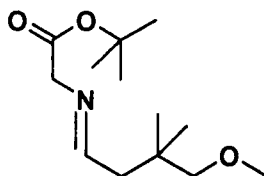
M. W. 572,45 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 108c** (0,5 g, 0,84 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) và iPr_2NEt (0,73 mL, 4,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g, 50%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$: 572,1689, theo thực tế: 572,1689.

Ví dụ 110a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [4-metoxi-3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 243,35 $C_{13}H_{25}NO_3$

Bước A.

Hỗn hợp của 2,2-dimetyl-propan-1,3-diol (Aldrich) (5 g, 48 mmol) trong etyl ete khan (100 mL) ở 0°C được bổ sung thionyl clorua (8,7 mL, 120 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước sau đó được chiết bằng etyl ete. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, được cô để tạo ra 5,5-dimetyl-[1,3,2]dioxathian 2-oxit dưới dạng dầu màu hồng nhạt (4,8 g, 82%).

Bước B

Thêm NaCN (5,8 g, 118 mmol) vào dung dịch chứa 5,5-dimetyl-[1,3,2]dioxathian 2-oxit (4,8 g, 39 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, và nước được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan = 1;4) để tạo ra 4-hydroxy-3,3-dimetyl-butyronitril dưới dạng dầu màu vàng (1,6 g, 38%).

Bước C

Dung dịch chứa 4-hydroxy-3,3-dimetyl-butyronitril (0,8 g, 7 mmol) trong dimetylformamit khan (5 mL) được bổ sung NaH (60%, 0,42 g, 11 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó iodometan (0,88 mL, 14 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra 4-metoxy-3,3-dimetyl-butyronitril dưới dạng dầu màu vàng (0,85 g, 94%).

Bước D

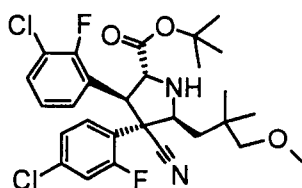
Thêm nhỏ giọt dung dịch toluen (1 M) chứa DIBAL (7,4 mL, 7,4 mmol) vào dung dịch chứa 4-metoxi-3,3-dimetyl-butyronitril (0,85 g, 6,7 mmol) trong diclometan (20 mL) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào dung dịch nước NH_4Cl bão hoà. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 4-metoxi-3,3-dimetyl-butyraldehyt dưới dạng dầu không màu (Hiệu suất: 0,3 g, 34%).

Bước E

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,3 g, 2,3 mmol) được phản ứng với 4-metoxi-3,3-dimetyl-butyraldehyt (0,3 g, 2,3 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [4-metoxi-3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (0,56 g, 100%).

Ví dụ 110b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxi-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



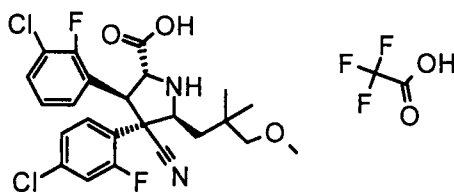
M. W. 553,48 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [4-metoxi-3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 110a** (3,8 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (0,94 g, 3 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,58 g, 4,6 mmol), và trietylamin (1,06 mL, 7,6 mmol) trong

diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (3,6 ml) trong tert-butanol (20 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxi-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1 g, 59%).

Ví dụ 110c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxi-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

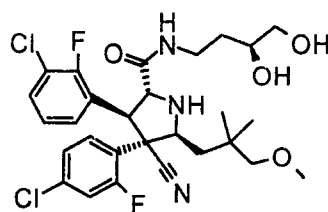


M. W. 497,37 $C_{24}H_{24}Cl_2F_2N_2O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxi-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 105b** (1,0 g, 1,8 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxi-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (0,9 g, 82%).

Ví dụ 110d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxi-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



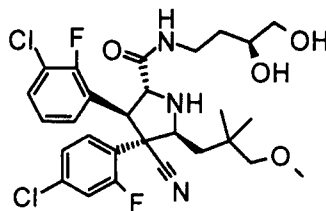
M. W. 584,49 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxi-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 110c** (0,45 g, 0,74 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,32 g, 2,2 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,64 mL, 3,7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxi-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,28 g, 65%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$: 584,1889, theo thực tế: 584,1890.

Ví dụ 110e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxi-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



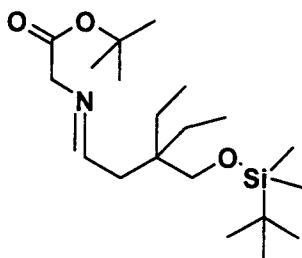
M. W. 584,49 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,24 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (114 mg, 48%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (114 mg, 48%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4+H [(M+H)^+]$: 584,1889, theo thực tế: 584,1892.

Ví dụ 111a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit 3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymetyl)-3-etyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic

M. W. 371,64 $C_{20}H_{41}NO_3Si$

Bước A

Hỗn hợp của 2,2-dietyl-propan-1,3-diol (Aldrich) (5,5 g, 40 mmol) trong etyl ete khan (100 mL) ở 0°C được bổ sung thionyl clorua (10,6 g, 90 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước sau đó được chiết bằng etyl ete. Các lớp hữu cơ hỗn

hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , được cô để tạo ra 5,5-diethyl-[1,3,2]dioxathian 2-oxit dưới dạng dầu không màu (7 g, 98%).

Bước B

Thêm NaCN (3,9 g, 80mmol) vào dung dịch chứa 5,5-diethyl-[1,3,2]dioxathian 2-oxit (7 g, 39 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 20 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, và nước được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc :các hexan = 1;2) để tạo ra 3-etyl-3-hydroxymetyl-pentannitril dưới dạng dầu màu vàng (1,7 g, 31%).

Bước C

Thêm dung dịch chứa 3-etyl-3-hydroxymetyl-pentannitril (1,7 g, 12 mmol) và imidazol (1,2 g, 18 mmol) trong diclometan (80 mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (2 g, 13 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước sau đó được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , được cô để tạo ra 3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-3-etyl-pentannitril dưới dạng dầu không màu (2,28 g, 74%).

Bước D

Thêm nhỏ giọt dung dịch toluen (1 M) chứa DIBAL (9,8 mL, 9,8 mmol) vào dung dịch chứa 3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-3-etyl-pentannitril (2,28 g, 8,9 mmol) trong diclometan (20 mL) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào dung dịch nước bão hoà NH_4Cl . Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra

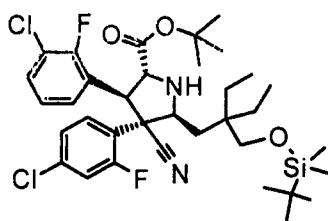
3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-ethyl-pentanal dưới dạng dầu không màu (Hiệu suất: 1,5 g, 65%).

Bước E

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,78 g, 5,8 mmol) được phản ứng với 3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-ethyl-pentanal (1,5 g, 5,8 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [4-metoxi-3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (2,2 g, 100%).

Ví dụ 111b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-ethyl-butyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



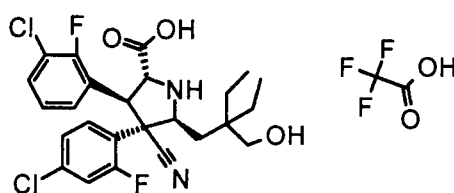
M. W. 681,77 C₃₅H₄₈Cl₂F₂N₂O₃Si

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, cho tert-butyl este của axit [4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 111a** (2,2 g, 5,8 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,43 g, 4,6 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,89 g, 7 mmol), và trietylamin (1,6 mL, 12 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (7 ml) trong tert-butanol (20 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-ethyl-butyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-

(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,8 g, 58%).

Ví dụ 111c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-hydroxymetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic

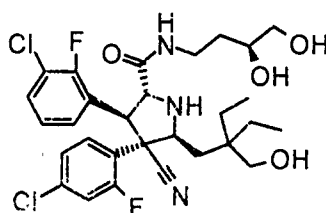


M. W. 511,40 $C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy-metyl)-2-etyl-butyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 111b** (1,8 g, 2,6 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-hydroxymetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,5 g, 94%).

Ví dụ 111d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-hydroxymetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic

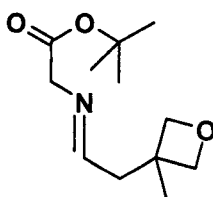


Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-hydroxymetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 111c** (1,1 g, 1,8 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,78 g, 5 mmol), HATU (1,2 g, 3 mmol) và iPr_2NEt (1,6 mL, 9 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-hydroxymetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,11 g, 10%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4+H [(M+H)^+]$: 598,2046, theo thực tế: 598,2045.

Ví dụ 112a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [2-(3-metyl-oxetan-3-yl)-eth-(E)-ylidenamino]-axetic



Bước A

Thêm dung dịch diclometan (20 mL) chứa metansulfonyl clorua (Aldrich) (5,08 g, 45 mmol) vào dung dịch chứa 3-metyl-3-oxetanmetanol (Aldrich) (3,5 g, 34 mmol) và trietylamin (10 g, 103 mmol) trong diclometan (100 mL) ở 0°C.

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước HCl pha loãng, dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra 3-metyl-oxetan-3-ylmetyl este của axit metansulfonic dưới dạng dầu màu vàng (6 g, 97%).

Bước B

Thêm NaCN (3,2 g, 67 mmol) vào dung dịch chứa 3-metyl-oxetan-3-ylmetyl este của axit metansulfonic (6 g, 33 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 130°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, và nước được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra (3-metyl-oxetan-3-yl)-axetonitril dưới dạng dầu màu vàng (2,5 g, 68%).

Bước C

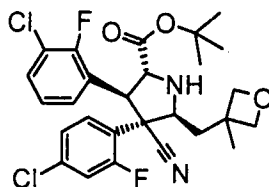
Thêm nhỏ giọt dung dịch toluen (1 M) chứa DIBAL (24,7 mL, 24,7 mmol) vào dung dịch chứa (3-metyl-oxetan-3-yl)-axetonitril (2,5 g, 22,5 mmol) trong diclometan (30 mL) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào dung dịch nước NH₄Cl bão hoà. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra (3-metyl-oxetan-3-yl)-axetaldehyt dưới dạng dầu không màu (Hiệu suất: 0,8 g, 31%).

Bước D

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,92 g, 7 mmol) được phản ứng với (3-metyl-oxetan-3-yl)-axetaldehyt (0,8 g, 7 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2-(3-metyl-oxetan-3-yl)-eth-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (1,6 g, 100%).

Ví dụ 112b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

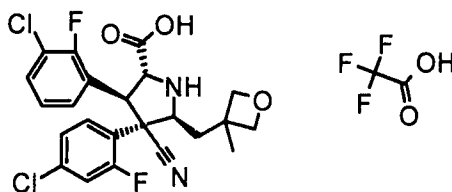


M. W. 537,44 C₂₇H₂₈Cl₂F₂N₂O₃

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [2-(3-metyl-oxetan-3-yl)-eth-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 112a** (1,6 g, 7 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,7 g, 5,6 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1,1 g, 8,5 mmol), và triethylamin (1,9 mL, 14 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (6,7 ml) trong tert-butanol (20 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu vàng nhạt (1,0 g, 33%).

Ví dụ 112c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

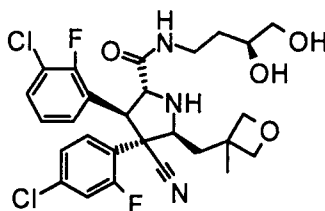


M. W. 481,33 $C_{23}H_{20}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 112b** (1,0 g, 1,9 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (1 g, 91%).

Ví dụ 112d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 568,45 $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

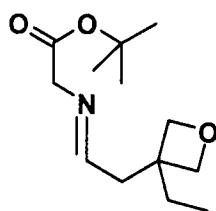
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 112c** (0,5 g, 0,84 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) và iPr_2NEt (0,73 mL, 4,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-

(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,23 g, 48%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₂₉Cl₂F₂N₃O₄+H [(M+H)⁺]: 568,1576, theo thực tế: 568,1579.

Ví dụ 113a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [2-(3-ethyl-oxetan-3-yl)-eth-(E)-ylidenamino]-acetic



M. W. 241,33 C₁₃H₂₃NO₃

Bước A

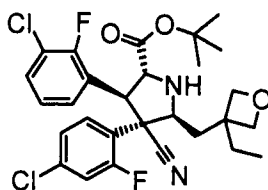
Theo cách tương tự với các phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 112a** **Bước A. Bước B., và Bước C.,** 3-ethyl-3-oxetanmetanol (TCI-US) (3,5 g, 30 mmol) được phản ứng với triethylamin (6,6 g, 60 mmol) và xử lý với NaCN (2,2 g, 46mmol) trong dimethyl sulfoxit khan ở 130°C, tiếp theo là phản ứng với DIBAL (1 M trong Heptan, 27 mL, 27 mmol) trong diclometan ở 0°C để tạo ra (3-ethyl-oxetan-3-yl)-axetaldehyt dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 2,5 g, 26% trong ba bước).

Bước B

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (1 g, 7,8 mmol) được phản ứng với (3-ethyl-oxetan-3-yl)-axetaldehyt (1 g, 7,8 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2-(3-ethyl-oxetan-3-yl)-eth-(E)-ylidenamino]-acetic dưới dạng dầu màu vàng (1,9 g, 100%).

Ví dụ 113b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-etyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

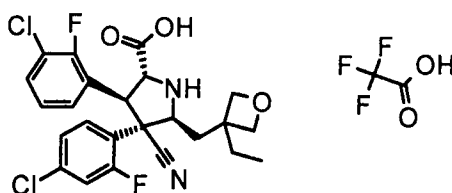


M. W. 551,41 $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [2-(3-etyl-oxetan-3-yl)-eth-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 113a** (1,9 g, 7,8 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,9 g, 6,2 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1,2 g, 9,5 mmol), và triethylamin (2,2 mL, 16 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (7,5 ml) trong tert-butanol (10 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-etyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin -2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2 g, 58%).

Ví dụ 113c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-etyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

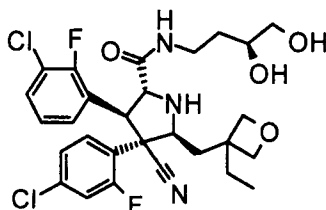


M. W. 495,36 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-etyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 113b** (2 g, 3,6 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-etyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2 g, 91%).

Ví dụ 113d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-etyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 582,47 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

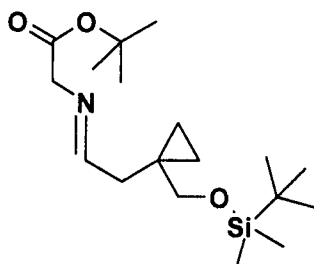
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-etyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 105c** (1 g, 1,6 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,7 g, 5 mmol), HATU (1,1 g, 3 mmol) và iPr_2NEt (1,4 mL, 8 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-etyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,56 g, 58%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄+H [(M+H)⁺]: 582,1733, theo thực tế: 582,1732.

Ví dụ 114a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [2-[1-(tert-tutyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-xyclopropyl]-eth-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 341,57 C₁₈H₃₅NO₃Si

Bước A

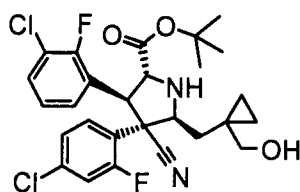
Theo cách tương tự với các phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 111a** **Bước A. Bước B., Bước C., và Bước D.**, 1,1-bis(hydroxymetyl)-xyclopropan (Aldrich) (4 g, 39 mmol) được phản ứng với thionyl clorua (14 g, 126 mmol) trong etyl ete khan ở 0°C, sau đó phản ứng với NaCN (2,4 g, 49 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan 120°C trong 18 giờ, sau đó xử lý với tert-butyl dimethyl closilan (1,4 g, 9 mmol) và imidazol (0,85 g, 13 mmol) trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là phản ứng với DIBAL (1 M trong Heptan, 8,3 mL, 8,3 mmol) ở 0°C để tạo ra [1-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-xyclopropyl]-axetaldehyt dưới dạng dầu không màu (Hiệu suất: 1,3 g, 15% trong bốn bước).

Bước B

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,75 g, 5,7 mmol) được phản ứng với [1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclopropyl]-axetaldehyt (1,3 g, 5,7 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclopropyl]-eth-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (1,9 g, 100%).

Ví dụ 114b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymethyl-xyclopropylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

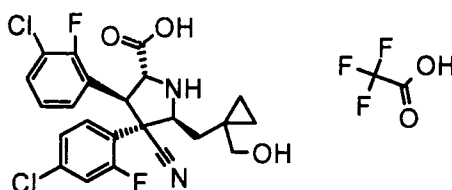


M. W. 537,44 C₂₇H₂₈Cl₂F₂N₂O₃

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [2-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclo-propyl]-eth-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 114a** (1,9 g, 5,7 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,4 g, 4,6 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,89 g, 7,1 mmol), và triethylamin (1,6 mL, 12 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (5 ml) trong tert-butanol (20 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymethyl-xyclopropylmetyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g, 30%).

Ví dụ 114c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

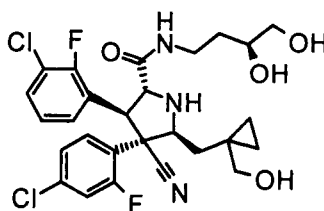


M. W. 481,33 $C_{23}H_{20}Cl_2F_2N_2O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 114b** (0,4 g, 0,74 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g, 91%).

Ví dụ 114d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



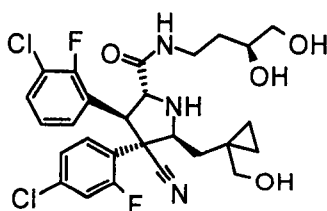
M. W. 568,45 $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 114c** (0,4 g, 0,67 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,29 g, 2 mmol), HATU (0,46 g, 1,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,58 mL, 3,4 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,15 g, 40%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$: 568,1576, theo thực tế: 568,1578.

Ví dụ 114e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 568,45 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

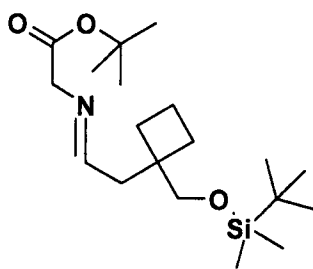
((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropyl-metyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,12 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropyl-

metyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (46 mg, 38%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropyl-metyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (48 mg, 40%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₂₉Cl₂F₂N₃O₄+H [(M+H)⁺]: 568,1576, theo thực tế: 568,1578.

Ví dụ 115a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [2-[1-(tert-tutyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-xyclobutyl]-eth-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 355,60 C₁₉H₃₇NO₃Si

Bước A

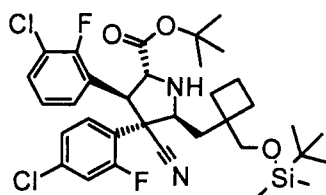
Theo cách tương tự với các phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 111a** **Bước A. Bước B., Bước C., và Bước D.,** 1,1-bis(hydroxymetyl)-xyclobutan (Waterstone) (3,8 g, 33 mmol) được phản ứng với thionyl clorua (8 g, 72 mmol) trong etyl ete khan ở 0°C, sau đó phản ứng với NaCN (2 g, 41 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan 120°C trong 18 giờ, sau đó xử lý với tert-butyl dimethyl closilan (1 g, 6 mmol) và imidazol (1 g, 15 mmol) trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là phản ứng với DIBAL (1 M trong Heptan, 6,4 mL, 6,4 mmol) ở 0°C để tạo ra [1-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxymetyl)-xyclobutyl]-axetaldehyt dưới dạng dầu không màu (Hiệu suất: 0,48 g, 6% trong bốn bước).

Bước B

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,26 g, 2 mmol) được phản ứng với [1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclobutyl]-axetaldehyt (0,48 g, 2 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclopropyl]-eth-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (0,71 g, 100%).

Ví dụ 115b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclobutylmetyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

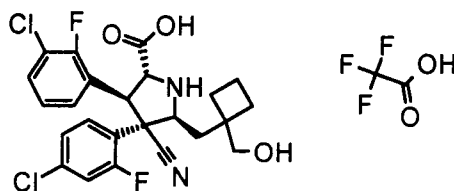


M. W. 665,73 C₃₄H₄₄Cl₂F₂N₂O₃Si

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [2-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclopropyl]-eth-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 115a** (0,71 g, 2 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (0,49 g, 1,6 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,3 g, 2,4 mmol), và triethylamin (0,55 mL, 4 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (1 ml) trong tert-butanol (15 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclo-butylmetyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu vàng (0,7 g, 67%).

Ví dụ 115c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

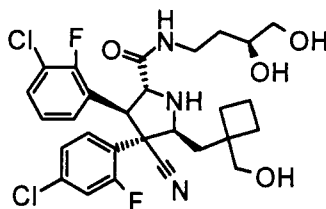


M. W. 495,36 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy-metyl)-xyclobutylmetyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 115b** (0,7 g, 1 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g, 100%).

Ví dụ 115d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



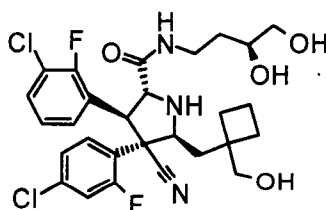
M. W. 582,48 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 115c** (0,6 g, 1 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,43 g, 3 mmol), HATU (0,67 g, 1,8 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,86 mL, 4,9 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,32 g, 56%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}^+ [(M+\text{H})^+]$: 582,1733, theo thực tế: 582,1733.

Ví dụ 115e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 582,48 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

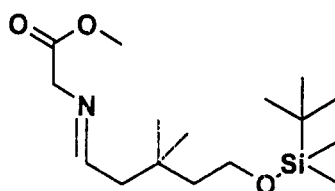
((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,25 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-

xyclobutylmethyl)-pyrrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (104 mg, 41%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymethyl-xyclobutylmethyl)-pyrrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (103 mg, 41%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄+H [(M+H)⁺]: 582,1733, theo thực tế: 582,1733.

Ví dụ 116a

Điều chế hợp chất trung gian methyl este của axit [5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-dimethyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 315,53 C₁₆H₃₃NO₃Si

Bước A

Thêm dung dịch chứa BH₃.THF (1 M, 100 mL, 100 mmol) vào dung dịch chứa axit 3,3-dimethylglutaric (Aldrich) (5,1 g, 32 mmol) trong tetrahydrofuran khan (100 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước HCl được thêm vào, và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lóp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc) để tạo ra 3,3-dimethyl-pentan-1,5-diol dưới dạng dầu không màu (1,5 g, 34%).

Bước B

Hỗn hợp của 3,3-dimethyl-pentan-1,5-diol (1,5 g, 11 mmol) và imidazol (1,4 g, 20 mmol) trong diclometan (50 mL) được bổ sung tert-butyl-dimethyl-closilan (1,7 g, 11 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước sau đó được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , được cô để tạo ra 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-dimethyl-pentan-1-ol dưới dạng dầu không màu (2,7 g, 100%).

Bước C

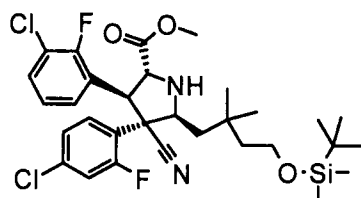
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimethyl sulfoxit (1,6 mL, 22 mmol) trong diclometan (5 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,97 mL, 11 mmol) (Aldrich) trong diclometan (20 mL) ở -78°C . Sau 5 phút, dung dịch chứa 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-dimethyl-pentan-1-ol (2,5 g, 10 mmol) trong diclometan (10 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Triethylamin (5 mL, 36 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, NaHCO_3 bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-dimethyl-pentanal dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 1,75 g, 71%).

Bước D

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 1a, glyxin methyl este hydroclorua (0,9 g, 7,2 mmol) được phản ứng với 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-dimethyl-pentanal (1,75 g, 7,2 mmol) và triethylamin (1,49 mL, 11 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra methyl este của axit [4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-dimethyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (2,3 g, 100%).

Ví dụ 116b

Điều chế hợp chất trung gian methyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-butyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

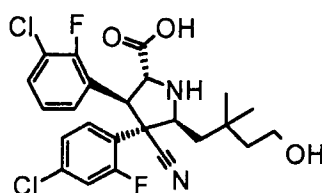


M. W. 625,66 $C_{31}H_{40}Cl_2F_2N_2O_3Si$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, methyl este của axit [5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-dimethyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 116a** (6,4 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,58 g, 5,1 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1g, 7,8 mmol), và trietylamin (1,8 mL, 13 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ để tạo ra methyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-tutyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-butyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu vàng (1,6 g, 50%).

Ví dụ 116c

Điều chế hợp chất trung gian axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimethyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic

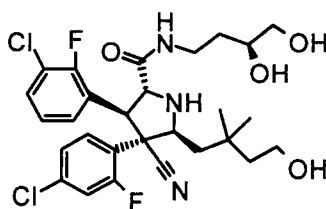


M. W. 483,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₃

Thêm dung dịch tetrahydrofuran (1 M, Aldrich) chứa TBAF (1,34 mL, 1,3 mmol) vào metyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,2-dimethyl-butyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 116b** (0,7 g, 1,1 mmol) trong tetrahydrofuran (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô, phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng MgSO₄, và được cô. Phần còn lại được hoà tan vào tetrahydrofuran (10 mL), và dung dịch nước (1 M) chứa LiOH (10 mL, 10 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Độ “pH” của hỗn hợp được điều chỉnh tới ~4-5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được cô. Phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, được cô để tạo ra hợp chất trung gian axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimethyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,3 g, 54%)

Ví dụ 116d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimethyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic

M. W. 584,49 C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₃O₄

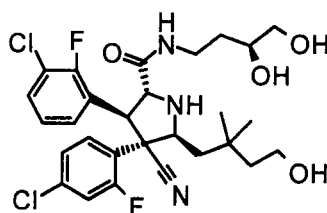
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-

xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimethyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 116c** (0,18 g, 0,36 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,16 g, 1 mmol), HATU (0,25 g, 0,65 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,07 mL, 0,43 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimethyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g, 54%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}^+ [(M+\text{H})^+]$: 584,1889, theo thực tế: 584,1889.

Ví dụ 116e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimethyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



M. W. 584,49 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

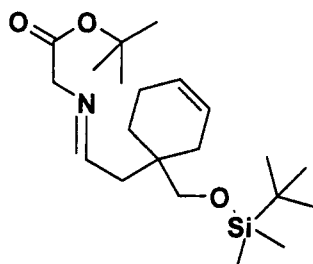
((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimethyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,35 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimethyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (157 mg,

45%) và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (155 mg, 44%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₃O₄+H [(M+H)⁺]: 584,1889, theo thực tế: 584,1891.

Ví dụ 117a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [2-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymetyl)-xyclohex-3-enyl]-eth-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 381,64 C₂₁H₃₉NO₃Si

Bước A

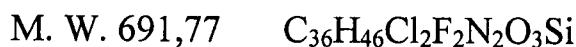
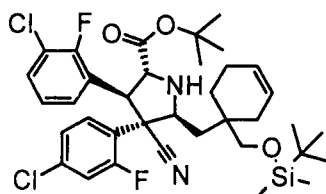
Theo cách tương tự với các phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 111a** **Bước A. Bước B., Bước C., và Bước D.,** 3-xyclohexen-1,1-dimetanol (Aldrich) (5,3 g, 37 mmol) được phản ứng với thionyl clorua (15 g, 135 mmol) trong etyl ete khan ở 0°C, sau đó phản ứng với NaCN (3 g, 61 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan 120°C trong 18 giờ, sau đó xử lý với tert-butyl dimethylsilyloxymetyl (3,9 g, 26 mmol) và imidazol (2,4 g, 36 mmol) trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là phản ứng với DIBAL (1 M trong Heptan, 26 mL, 26 mmol) ở 0°C để tạo ra 1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymetyl)-xyclohex-3-enecarbaldehyt dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 6 g, 64% trong bốn bước).

Bước B

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (1,2 g, 9 mmol) được phản ứng với 1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclohex-3-enecarbaldehyt (2,5 g, 9 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [2-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclohex-3-enyl]-eth-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu màu vàng (3,5 g, 100%).

Ví dụ 117b

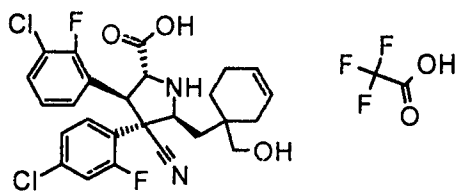
Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclohex-3-enylmetyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [2-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclohex-3-enyl]-eth-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 117a** (3,5 g, 9 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (2,3 g, 7 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1,4 g, 11 mmol), và triethylamin (2,6 mL, 19 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (9 ml) trong tert-butanol (10 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R, 3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-xyclohex-3-enylmetyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,6 g, 51%).

Ví dụ 117c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohex-3-enylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

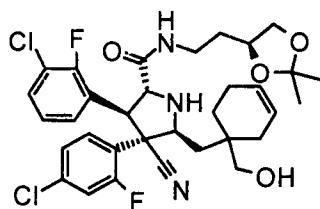


M. W. 521,40 $C_{26}H_{24}Cl_2F_2N_2O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy-metyl)-xyclohex-3-enylmetyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 117b** (2,6 g, 3,8 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohex-3-enylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (2,2 g, 92%).

Ví dụ 117d

Điều chế hợp chất trung gian [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohex-3-enylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



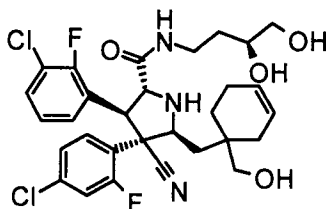
M. W. 648,58 $C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4$

Hỗn hợp của axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohex-3-enyl-

metyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 117c** (1 g, 1,6 mmol), HATU (1,07 g, 2,8 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,37 mL, 7,8 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 . Các lớp hữu cơ được kết hợp, và được cô. Phần còn lại được hoà tan vào tetrahydrofuran (5 mL), và dung dịch nước K_2CO_3 bão hoà (5 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (EtOAc) để tạo ra [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohex-3-enylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,48 g, 47%)

Ví dụ 117e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohex-3-enylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 608,51 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

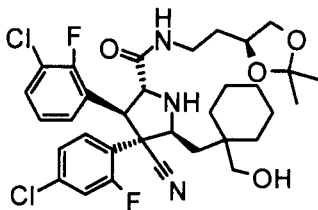
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 42d**, [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclo -hex-3-enylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 117d** (0,2 g, 0,3 mmol) được phản ứng với dung dịch nước HCl (1 N, 1mL, 1 mol) trong tetrahydrofuran (9 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-

dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohex-3-enylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,14 g, 75%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₃O₄+H [(M+H)⁺]: 608,1889, theo thực tế: 608,1888.

Ví dụ 118a

Điều chế hợp chất trung gian [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

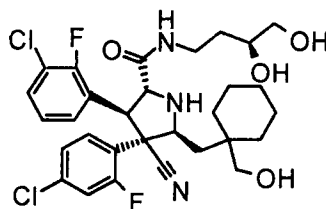


M. W. 650,60 C₃₃H₃₉Cl₂F₂N₃O₄

Thêm PtO₂ (0,1 g) vào dung dịch chứa [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohex-3-enylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,28 g, 0,43 mmol) được điều chế trong Ví dụ 117d trong etyl axetat (10 mL). Huyền phù được lắc mạnh dưới khí H₂ (50 psi) trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc qua miếng đệm xelit ngắn. Phần dịch lọc được cô để tạo ra [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,27 g, 96%)

Ví dụ 118b

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



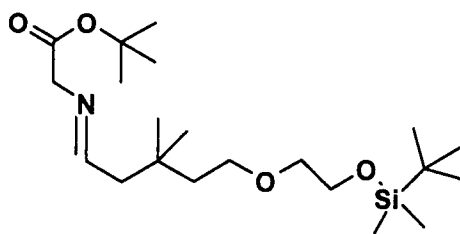
M. W. 610,51 $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 42d**, [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 118a** (0,27 g, 0,4 mmol) được phản ứng với dung dịch nước HCl (1 N, 1mL, 1 mol) trong tetrahydrofuran (9 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,23 g, 91%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4 + H$ [(M+H) $^+$]: 610,2046, theo thực tế: 610,2042.

Ví dụ 119a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [5-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-3,3-dimetyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic



Bước A

Dung dịch chứa 3,3-dimetyl-pentan-1,5-diol (1,5 g, 11 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 116a Bước A**. trong dimetylformamit khan (15 mL) được bổ sung NaH (60%, 0,68 g, 17 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó (2-brometoxy)-tert-butyldimetylsilan (3,3 g, 14 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1:3) để tạo ra 5-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-3,3-dimetyl-pentan-1-ol dưới dạng dầu màu vàng (0,3 g, 9%).

Bước B

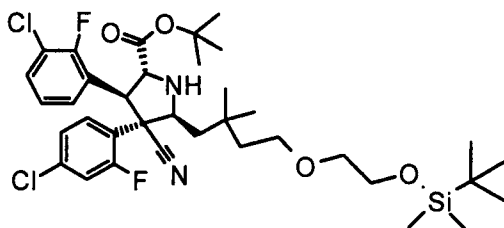
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (0,16 mL, 2,2 mmol) trong diclometan (1 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,1 mL, 1 mmol) (Aldrich) trong diclometan (5 mL) ở -78°C. Sau 5 phút, dung dịch chứa 5-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-3,3-dimetyl-pentan-1-ol (0,3 g, 1 mmol) trong diclometan (1 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Trietylamin (0,5 mL, 3,6 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra 5-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-3,3-dimetyl-pentanal dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 0,27 g, 94%).

Bước C

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,13 g, 1 mmol) được phản ứng với 5-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-etoxy]-3,3-dimethyl-pentanal (0,27 g, 1 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [5-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-etoxy]-3,3-dimethyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (0,4 g, 100%).

Ví dụ 119b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-{4-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-etoxy]-2,2-dimethyl-butyl}-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

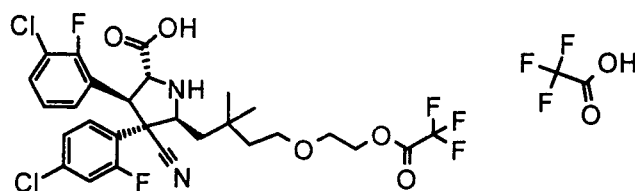


M. W. 711,80 C₃₆H₅₀Cl₂F₂N₂O₄Si

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [5-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-etoxy]-3,3-dimethyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 119a** (0,4 g, 1 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (0,3 g, 1 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,2 g, 1,5 mmol), và triethylamin (0,3 mL, 2,4 mmol) trong diclometan (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (1 ml) trong tert-butanol (2 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-{4-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-etoxy]-2,2-dimethyl-butyl}-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu trắng (0,49 g, 60%).

Ví dụ 119c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-{2,2-dimetyl-4-[2-(2,2,2-triflo-acetoxy)-etoxy]-butyl}-pyrrolidin-2-carboxylic

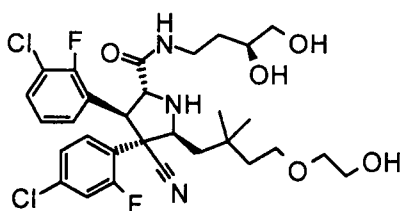


M. W. 483,35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3.C_2HF_3O_2$

Thêm axit trifloaxetic (3 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-{4-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etoxy]-2,2-di-metyl-butyl}-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 119b** (0,49 g, 0,55 mmol) trong diclometan (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-{2,2-dimetyl-4-[2-(2,2,2-triflo-acetoxy)-etoxy]-butyl}-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (0,37 g, 97%).

Ví dụ 119d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[4-(2-hydroxy-etoxy)-2,2-dimetyl-butyl]-pyrrolidin-2-carboxylic



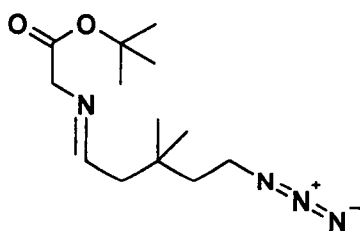
M. W. 628,54 $C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_5$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 117d và 117e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-{2,2-dimetyl-4-[2-(2,2,2-triflo-acetoxy)-etoxy]-butyl}-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 119c** (0,37 g, 0,58 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,25 g, 1,7 mmol), HATU (0,4 g, 1 mmol) và iPr₂NEt (0,5 mL, 2,9 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó xử lý với dung dịch nước K₂CO₃ bão hoà trong tetrahydrofuran, tiếp theo là phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[4-(2-hydroxy-etoxy)-2,2-dimetyl-butyl]-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (90 mg, 25%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₀H₃₇Cl₂F₂N₃O₅+H [(M+H)⁺]: 628,2151, theo thực tế: 628,2150.

Ví dụ 120a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [5-azido-3,3-dimetyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 268,36 C₁₃H₂₄N₄O₂

Bước A

Thêm dung dịch diclometan (10 mL) chứa metansulfonyl clorua (Aldrich) (0,46 mL, 6mmol) vào dung dịch chứa 5-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-3,3-dimetyl-pentan-1-ol (1,1 g, 5 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 116a Bước B** và trietylamin (1,39 mL, 10 mmol) trong diclometan (50 mL) ở 0°C. Hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước HCl pha loãng, dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-dimethyl-pentyl este của axit metansulfonic dưới dạng dầu màu vàng (1,48 g, 99%).

Bước B

Thêm NaN₃ (1,6 g, 25 mmol) vào dung dịch chứa 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3,3-dimethyl-pentyl este của axit metansulfonic (1,48 g, 4,96 mmol) trong dimethylformamit khan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, và nước được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄ để tạo ra (5-azido-3,3-dimethyl-pentyloxy)-tert-butyl-dimethyl-silan dưới dạng dầu màu vàng (0,8 g, 67%).

Bước C

Thêm dung dịch tetrahydrofuran (1 M, Aldrich) chứa TBAF (4,9 mL, 4,9 mmol) vào dung dịch chứa (5-azido-3,3-dimethyl-pentyloxy)-tert-butyl-dimethyl-silan (0,8 g, 3 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô, phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng MgSO₄, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1:3) để tạo ra 5-azido-3,3-dimethyl-pentan-1-ol dưới dạng dầu không màu (0g, 76%)

Bước D

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimethyl sulfoxit (0,38 mL, 5,5 mmol) trong diclometan (1 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,24 mL, 2,7 mmol)

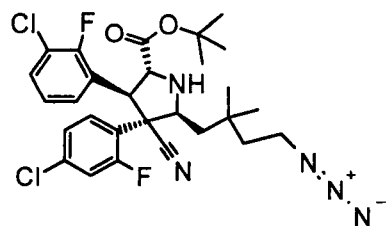
(Aldrich) trong diclometan (12 mL) ở -78°C . Sau 5 phút, dung dịch chứa 5-azido-3,3-dimetyl-pentan-1-ol (0,39 g, 2,5 mmol) trong diclometan (1 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Triethylamin (1,2 mL, 9 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, NaHCO_3 bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 5-azido-3,3-dimetyl-pentanal dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 0,38 g, 99%).

Bước C

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,32 g, 2,45 mmol) được phản ứng với 5-azido-3,3-dimetyl-pentanal (0,38 g, 2,45 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [5-azido-3,3-dimetyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu màu vàng (0,65 g, 100%).

Ví dụ 120b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



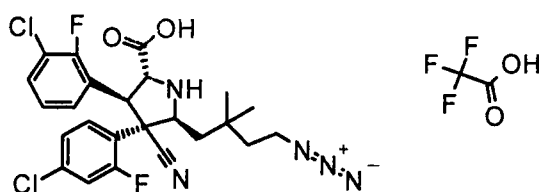
M. W. 578,49 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [5-azido-3,3-dimetyl-pent-(E)-ylidenamino]-axetic được điều

chế trong **Ví dụ 120a** (0,65 g, 2,45 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (0,76 g, 2,45 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,47 g, 3,7 mmol), và triethylamin (0,55 mL, 6 mmol) trong diclometan (80 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (3 ml) trong tert-butanol (3 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-di-metyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu vàng (0,5 g, 36%).

Ví dụ 120c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

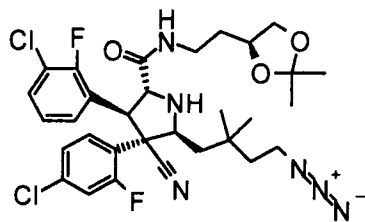


M. W. 522,39 $C_{24}H_{23}Cl_2F_2N_5O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 120b** (0,5 g, 0,86 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (0,54 g, 96%).

Ví dụ 120d

Điều chế hợp chất trung gian [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

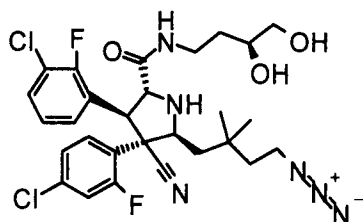


M. W. 649,57 $C_{31}H_{36}Cl_2F_2N_6O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 42c, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 120c (0,54 g, 0,85 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,37 g, 2,54 mmol), HATU (0,58 g, 1,5 mmol) và iPr_2NEt (0,74 mL, 4,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, để tạo ra [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,5 g, 91%).

Ví dụ 120e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

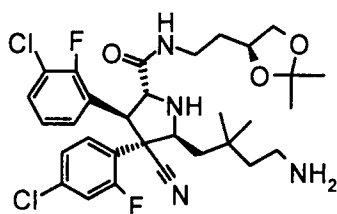


Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 42d**, [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 120d** (40 mg, 0,06 mmol) được phản ứng với dung dịch nước HCl (1 N, 3 mL, 3 mol) trong tetrahydrofuran (7 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (29 mg, 79%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{32}Cl_2F_2N_6O_3+H [(M+H)^+]$: 609,1954, theo thực tế: 609,1954.

Ví dụ 121a

Điều chế hợp chất trung gian [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

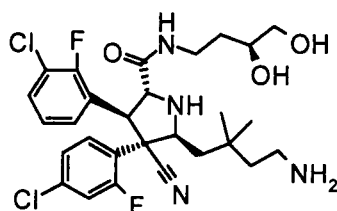


Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 118a**, [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 120d** (0,5 g, 0,77 mmol) được xử lý với PtO₂ và H₂ trong etyl axetat để tạo ra [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-

dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gôm màu đen (0,47 g, 98%)

Ví dụ 121b

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



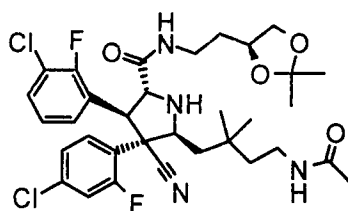
M. W. 583,50 $C_{28}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 42d, [2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 121a (50 mg, 0,08 mmol) được phản ứng với dung dịch nước HCl (1 N, 3 mL, 3 mol) trong tetrahydrofuran (7 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (29 mg, 62%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3+H [(M+H)^+]$: 583,2049, theo thực tế: 583,2047.

Ví dụ 122a

Điều chế hợp chất trung gian [2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-axetyl-amino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

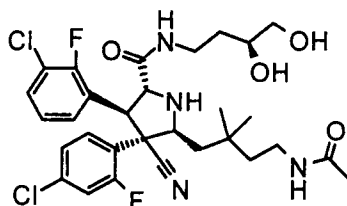


M. W. 665,61 $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_4O_4$

Thêm axetyl clorua (0,08 mL, 0,11 mmol) vào dung dịch chứa [2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic (60 mg, 0,096 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 121a** và triethylamin (0,033 mL, 0,24 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó nước được thêm vào. Hỗn hợp được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (2% MeOH trong EtOAc) để tạo ra [2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S, 4R,5S)-5-(4-axetylamino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu trắng ngà (60 mg, 94%)

Ví dụ 122b

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-axetylamino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



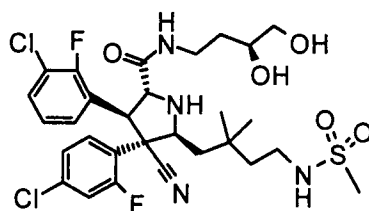
M. W. 625,54 $C_{30}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42d**, [2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-axetyl-amino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 122a** (60 mg, 0,09 mmol) được phản ứng với dung dịch nước HCl (1 N, 1 mL, 1 mol) trong tetrahydrofuran (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-axetyl-amino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (50 mg, 89%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₀H₃₆Cl₂F₂N₄O₄+ H [(M+H)⁺]: 625,2155, theo thực tế: 625,2151.

Ví dụ 123

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-metansulfonylamino-2,2-dimethyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 661,59 C₂₉H₃₆Cl₂F₂N₄O₅S

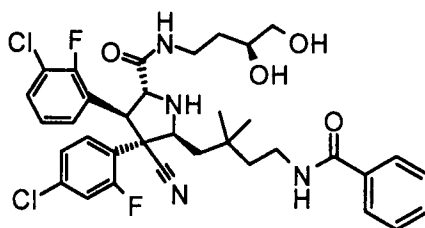
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 122a và 122b**, [2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic (60 mg, 0,096 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 121a** được phản ứng với triethylamin và metansulfonyl clorua (13 mg, 0,11 mmol) trong diclometan, tiếp theo là phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-metansulfonylamino-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (57 mg, 90%)

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₃₆Cl₂F₂N₄O₅S+H [(M+H)⁺]: 661,1825, theo thực tế: 661,1821.

Ví dụ 124

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-benzoylamino-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



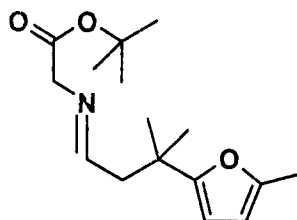
M. W. 687,61 C₃₅H₃₈Cl₂F₂N₄O₄

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 122a và 122b**, [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,13 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 121a** được phản ứng với trietylamin và benzoyl clorua (22 mg, 0,16 mmol) trong tetrahydrofuran, tiếp theo là phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-benzoylamino-2,2-dimetyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (57 mg, 90%)

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₅H₃₈Cl₂F₂N₄O₄+H [(M+H)⁺]: 687,2311, theo thực tế: 687,2308

Ví dụ 125a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [3-metyl-3-(5-metyl-furan-2-yl)-but-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 279,38 $C_{16}H_{25}NO_3$

Bước A

Thêm dung dịch diclometan (1 M) chứa $TiCl_4$ (100 mL, 100 mmol) vào dung dịch chứa dimetyl malonat (6,5 g, 49 mmol), 2-axetyl-5-metylfuran (6,1 g, 49 mmol) và pyridin (16 g, 200 mmol) trong tetrahydrofuran khan (300 mL) ở $0^\circ C$ trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau khi quá trình bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Nước được bổ sung để tối phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl ete. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1;10) để tạo ra dimetyl este của axit 2-[1-(5-metyl-furan-2-yl)-etyliden]-malonic dưới dạng dầu màu vàng (3,7 g, 32%).

Bước B

Thêm metylmagie clorua (3 M, 27 mL, 80 mmol) vào huyền phù của CuI (7,61 g, 40 mmol) trong tetrahydrofuran khan (100 mL) ở $-50^\circ C$ trong 15 phút. Sau khi quá trình bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút. Sau đó nhiệt độ của hỗn hợp được giảm xuống $-50^\circ C$, dung dịch tetrahydrofuran (50 mL) chứa dimetyl este của axit 2-[1-(5-metyl-furan-2-yl)-etyliden]-malonic (3,7 g, 15,5 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy

trong 3 giờ. Dung dịch nước NH_4Cl bão hoà được bổ sung để tối phản ứng. Hỗn hợp được lọc, và phần dịch lọc được cô để loại bỏ phần lớn tetrahydrofuran. Phần còn lại được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc :các hexan=1:20, 1:10) để tạo ra dimetyl este của axit 2-[1-metyl-1-(5-metyl-furan-2-yl)-etyl]-malonic dưới dạng dầu không màu (2,5 g, 63%).

Bước C

Thêm LiCl (1 g, 23,7 mmol) và H_2O (0,17 mL, 9,8 mmol) vào dung dịch chứa dimetyl este của axit 2-[1-metyl-1-(5-metyl-furan-2-yl)-etyl]-malonic (2,5 g, 9,8 mmol) trong DMSO (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 170°C trong 3 giờ, sau đó rót lên nước đá-nước, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc :các hexan=1:20, 1:20) để tạo ra metyl este của axit 3-metyl-3-(5-metyl-furan-2-yl)-butyric dưới dạng dầu không màu (1,5 g, 78%).

Bước D

Thêm dung dịch tetrahydrofuran (1 M) chứa LiAlH_4 (10 mL, 10 mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 3-metyl-3-(5-metyl-furan-2-yl)-butyric (1,5 g, 7,8 mmol) trong tetrahydrofuran khan (50 mL) ở 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó rót lên nước đá-nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, dung dịch nước HCl , nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 3-metyl-3-(5-metyl-furan-2-yl)-butan-1-ol dưới dạng dầu màu vàng (1,2 g, 77%).

Bước E

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (1 mL, 14,3 mmol) trong diclometan (5 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,91 g, 7,1 mmol) (Aldrich) trong diclometan (20 mL) ở -78°C . Sau 5 phút, dung dịch chứa 3-

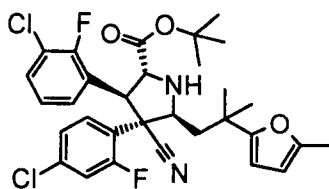
metyl-3-(5-metyl-furan-2-yl)-butan-1-ol (1,2 g, 7,1 mmol) trong diclometan (5 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Triethylamin (3,6 mL, 26 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, NaHCO_3 bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 3-metyl-3-(5-metyl-furan-2-yl)-butyraldehyt dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 1 g, 83%).

Bước F

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,79 g, 6 mmol) được phản ứng với 3-metyl-3-(5-metyl-furan-2-yl)-butyraldehyt (1 g, 6 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [3-metyl-3-(5-metyl-furan-2-yl)-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (1,7 g, 100%).

Ví dụ 125b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(5-metyl-furan-2-yl)-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic



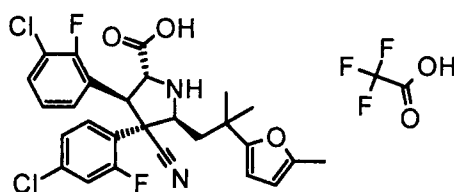
M. W. 589,52 $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [3-metyl-3-(5-metyl-furan-2-yl)-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 125a** (1,7 g, 6 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-

clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (1,48 g, 4,8 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (0,9 g, 7 mmol), và triethylamin (1,7 mL, 12 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (5,7 ml) trong tert-butanol (10 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(5-metyl-furan-2-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (1,3 g, 46%).

Ví dụ 125c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dietyl-butyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

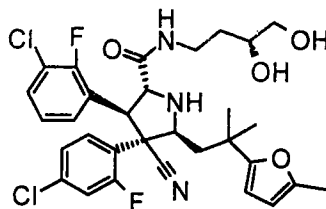


M. W. 533,41 $C_{27}H_{24}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(5-metyl-furan-2-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 125b** (1,3 g, 2,2 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(5-metyl-furan-2-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu (1,3 g, 92%).

Ví dụ 125d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(5-metyl-furan-2-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic



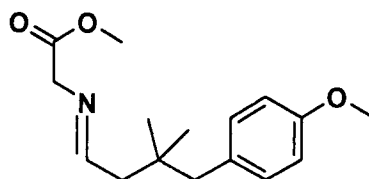
M. W. 620,52 $C_{31}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(5-metyl-furan-2-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 125c** (0,6 g, 0,93 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,4 g, 2,8 mmol), HATU (0,6 g, 1,7 mmol) và iPr_2NEt (0,8 mL, 4,6 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(5-metyl-furan-2-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,16 g, 29%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{31}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4+H [(M+H)^+]$: 620,1889, theo thực tế: 620,1889.

Ví dụ 126a

Điều chế hợp chất trung gian methyl este của axit [4-(4-metoxi-phenyl)-3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic



Bước A.

Dưới khí Argon, hỗn hợp của NaOH (2,8 g, 70 mmol), tetrabutylamoni iodua (0,6 g, 1,6 mmol) trong benzen (8 mL) và H₂O (2,8 mL) được gia nhiệt ở 70°C để tạo ra hỗn hợp đồng nhất. Hỗn hợp của 4-metoxybenzyl clorua (Aldrich) (10 g, 64 mmol) và isobutyraldehyt (5,76 g, 80 mmol) trong benzen (22 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1;30) để tạo ra 2-(4-metoxy-phenyl)-2-metyl-propionaldehyt dưới dạng dầu không màu (4,1 g, 33%).

Bước B

Thêm nhỏ giọt dung dịch tetrahydrofuran (Aldrich, 1 M) chứa LiHMDS (42 mL, 42 mmol) vào hỗn hợp của metoxymetyl triphenylphosphoni clorua (14,6 g, 42 mmol) trong tetrahydrofuran khan (60 mL) ở 0°C. Sau khi quá trình bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút. Sau đó dung dịch tetrahydrofuran (40 mL) chứa 2-(4-metoxy-phenyl)-2-metyl-propionaldehyt (4,1g, 21 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Nước được bổ sung để tối phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1:30, 1:20) để tạo ra dầu màu vàng (3,5 g). Dầu này được hoà tan vào dung dịch chứa dung dịch nước HCl (2 N, 50 mL, 100 mmol) và tetrahydrofuran (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, được cô. Phần còn lại được

tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1:10,1:5) để tạo ra 3-(4-metoxi-phenyl)-3-metyl-butylaldehyt dưới dạng dầu không màu (2,1 g, 47%).

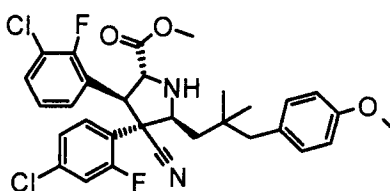
Các quá trình biến đổi tương tự được đưa ra trong US6531494 và các phương pháp đã mô tả được sử dụng mà không cần các cải biến.

Bước C

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin methyl este hydroclorua (1,25 g, 10 mmol) được phản ứng với 3-(4-metoxi-phenyl)-3-metyl-butylaldehyt (2,1 g, 10 mmol) và trietylamin (2,2 g, 20 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để tạo ra methyl este của axit [4-(4-metoxi-phenyl)-3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu không màu (2,7 g, 97%).

Ví dụ 126b

Điều chế hợp chất trung gian methyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[3-(4-metoxi-phenyl)-2,2-dimetyl-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic



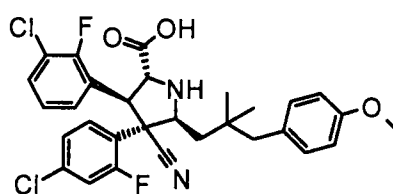
M. W. 587,50 C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₂O₃

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1c**, methyl este của axit [4-(4-metoxi-phenyl)-3,3-dimetyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 126a** (2,7 g, 9,7 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (3,1 g, 10 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1,27 g, 10 mmol), và trietylamin (6 g, 60 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra methyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-

xyano-5-[3-(4-metoxy-phenyl)-2,2-dimetyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (4 g, 70%).

Ví dụ 126c

Điều chế hợp chất trung gian axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[3-(4-metoxy-phenyl)-2,2-dimetyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic

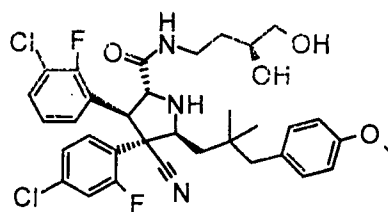


M. W. 573,47 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_2O_3$

Thêm dung dịch nước (1 N) chứa NaOH (20 mL, 20 mmol) và metanol (20 mL) vào metyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[3-(4-metoxy-phenyl)-2,2-dimetyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 126b** (4 g, 6,8 mmol) trong tetrahydrofuran (60 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Độ “pH” của hỗn hợp được điều chỉnh tới ~4-5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được cô. Phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lốp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, được cô để tạo ra axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[3-(4-metoxy-phenyl)-2,2-dimetyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4 g, 100%)

Ví dụ 126d

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[3-(4-metoxy-phenyl)-2,2-dimetyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic



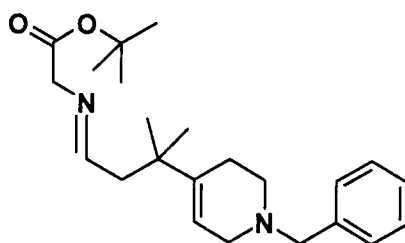
M. W. 660,59 $C_{34}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[3-(4-metoxi-phenyl)-2,2-dimetyl-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 126c** (0,5 g, 0,87 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,25 g, 1,7 mmol), HATU (0,6 g, 1,7 mmol) và iPr_2NEt (0,45 mL, 2,6 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[3-(4-metoxi-phenyl)-2,2-dimetyl-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,16 g, 29%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{34}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4+H [(M+H)^+]$: 660,2202, theo thực tế: 660,2198.

Ví dụ 127a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic



M. W. 370,54 $C_{23}H_{34}N_2O_2$

Bước A

Thêm nhỏ giọt etyl este của axit isobutyric (Alfa) (12,2 mL, 91 mmol) vào dung dịch tetrahydrofuran (Aldrich, 1,8 M) chứa LDA (60 mL, 109 mmol) ở -50°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -50°C trong 1 giờ, sau đó tetrahydrofuran (10 mL) chứa 1-benzyl-piperidin-4-on (12 mL, 68 mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Dung dịch nước NH₄Cl bão hoà được bổ sung để tối phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl ete. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, nước, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra etyl este của axit 2-(1-benzyl-4-hydroxy-piperidin-4-yl)-2-metyl-propionic dưới dạng dầu màu cam (18,5 g, 89%).

Bước B

Thêm thionyl clorua (8,9 mL, 120 mmol) và dimetylformamit (0,17 mL) vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-(1-benzyl-4-hydroxy-piperidin-4-yl)-2-metyl-propionic (18,5 g, 61 mmol) trong clorofom (75 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Thêm dung dịch nước NaOH (10 N) vào phần còn lại thu được để điều chỉnh độ "pH" của hỗn hợp tới độ pH bazơ. Hỗn hợp sau đó được chiết bằng etyl ete hai lần. Các chất chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra etyl este của axit 2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propionic dưới dạng dầu màu nâu (13 g, 75%).

Bước C

Thêm dung dịch tetrahydrofuran (1 M) chứa LiAlH₄ (84 mL, 84 mmol) vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propionic (6 g, 21 mmol) trong tetrahydrofuran khan 75 mL) ở 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3 giờ, sau đó

làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Nước và dung dịch nước NaOH (2N) được thêm vào. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ chất kết tủa, và phần dịch lọc được cô. Nước được thêm vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, dung dịch nước HCl, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propan-1-ol dưới dạng dầu màu nâu (4,73 g, 77%).

Bước D

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (4 mL, 56 mmol) trong diclometan (25 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (2,46 mL, 28 mmol) (Aldrich) trong diclometan (150 mL) ở -78°C . Sau 5 phút, dung dịch chứa 2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propan-1-ol (6,3 g, 25,6 mmol) trong diclometan (25 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Triethylamin (12,8 mL, 92 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, NaHCO_3 bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propionaldehyt dưới dạng dầu màu nâu (Hiệu suất: 5,6 g, 89%).

Bước E

Thêm nhỏ giọt dung dịch tetrahydrofuran (Aldrich, 1 M) chứa LiHMDS (46 mL, 46 mmol) vào hỗn hợp của metoxymetyl triphenylphosphoni clorua (12,6 g, 37 mmol) trong tetrahydrofuran khan (50 mL) ở 0°C . Sau khi quá trình bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút. Sau đó dung dịch tetrahydrofuran (40 mL) chứa 2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propionaldehyt (5,6 g, 23 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung để tiêu phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô.

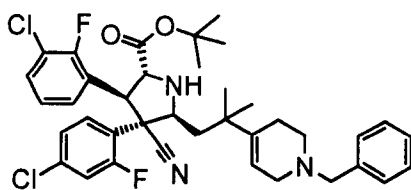
Phần còn lại được hoà tan vào dung dịch chứa dung dịch nước HCl (2 N, 50 mL, 100 mmol) và tetrahydrofuran (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 30 phút, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1:3) để tạo ra 3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-3-metyl-butylaldehyt dưới dạng dầu màu vàng (1,65 g, 28%).

Bước F

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (0,84 g, 6.4 mmol) được phản ứng với 3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-3-metyl-butylaldehyt (1,65 g, 6,4 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu màu vàng (2,4 g, 100%).

Ví dụ 127b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



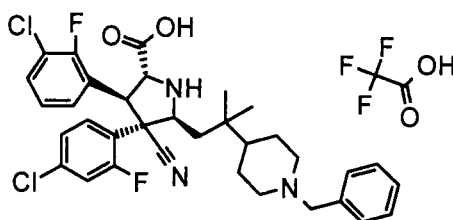
M. W. 680,67 C₃₈H₄₁Cl₂F₂N₃O₃

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 127a** (2,4 g, 6,4 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril

(1,8 g, 6,4 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (1,3 g, 10 mmol), và triethylamin (2 mL, 14,5 mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (7 ml) trong tert-butanol (30 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R, 3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3,2 g, 81%).

Ví dụ 127c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



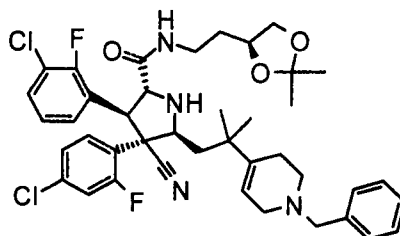
M. W. 626,58 $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3.C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 127b** (1,5 g, 2,2 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (1,6 g, 98%).

Ví dụ 127d

Điều chế hợp chất trung gian [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-

metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

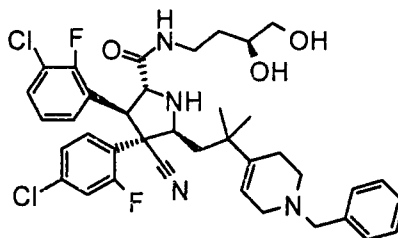


M. W. 751,75 $C_{41}H_{46}Cl_2F_2N_4O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 42c, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 127c (1,6 g, 2,2 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,94 g, 6,5 mmol), HATU (2,5 g, 6,5 mmol) và iPr_2NEt (2,3 mL, 13 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu vàng nhạt (1 g, 83%).

Ví dụ 127e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



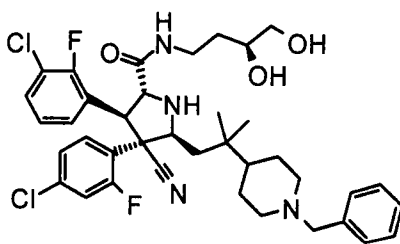
M. W. 711,68 $C_{38}H_{42}Cl_2F_2N_4O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 42d**, [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 127d** (1 g, 1,3 mmol) được phản ứng với dung dịch nước HCl (1 N, 5 mL, 5 mol) trong tetrahydrofuran (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g, 32%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₈H₄₂Cl₂F₂N₄O₃+H [(M+H)⁺]: 711,2675, theo thực tế: 711,2675.

Ví dụ 128

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 713,69 C₃₈H₄₄Cl₂F₂N₄O₃

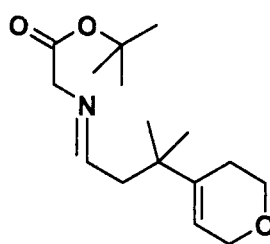
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 118a**, ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 127e** (60 mg, 0,08 mmol) được xử lý với PtO₂ và H₂ trong etyl axetat để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-piperidin-4-

yl)-2-methyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (15 mg, 25%)

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₈H₄₄Cl₂F₂N₄O₃+H [(M+H)⁺]: 713,2832, theo thực tế: 713,2837.

Ví dụ 129a

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit [3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-methyl-but-(E)-ylidenamino]-acetic



M. W. 281,40 C₁₆H₂₇NO₃

Bước A

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa etyl este của axit isobutyric (Alfa) (17 mL, 127 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) vào dung dịch hexan (Aldrich, 2 M) chứa LDA (78 mL, 160 mmol) trong tetrahydrofuran (100 mL) ở -50°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -50°C trong 1 giờ, sau đó dung dịch tetrahydrofuran (10 mL) chứa tetrahydro-pyran-4-on (Aldrich) (9,8 g, 98 mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Dung dịch nước NH₄Cl bão hoà được bổ sung để tôi phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl ete. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, nước, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra etyl este của axit 2-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-2-methyl-propionic dưới dạng dầu màu vàng (19,5 g, 92%).

Bước B

Thêm thionyl clorua (13,3 mL, 180 mmol) và dimetylformamit (0,28 mL) vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl)-2-metyl-propionic (19,5 g, 90 mmol) trong clorofom (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Thêm dung dịch nước NaOH (10 N) vào phần còn lại thu được để điều chỉnh độ "pH" của hỗn hợp tới độ pH bazơ. Hỗn hợp sau đó được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các phần chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra etyl este của axit 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propionic dưới dạng dầu màu nâu (17,6 g, 99%).

Bước C

Thêm dung dịch tetrahydrofuran (1 M) chứa LiAlH_4 (100 mL, 100 mmol) vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propionic (6 g, 30 mmol) trong tetrahydrofuran khan (75 mL) ở 0°C dưới khí nito. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Nước và dung dịch nước NaOH (2N) được thêm vào. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ chất kết tủa, và phần dịch lọc được cô. Nước được thêm vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, dung dịch nước HCl, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propan-1-ol dưới dạng dầu màu nâu (4,63 g, 98%).

Bước D

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (4,6 mL, 65 mmol) trong diclometan (25 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (2,84 mL, 33 mmol) (Aldrich) trong diclometan (150 mL) ở -78°C. Sau 5 phút, dung dịch chứa 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propan-1-ol (4,6 g, 29 mmol) trong diclometan (25 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Trietylamin (14,8 mL, 110 mmol) được bổ sung và hỗn hợp

phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó nước được thêm vào. Các lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng 10% gồm HCl, NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propionaldehyt dưới dạng dầu màu nâu (Hiệu suất: 5,6 g, 89%).

Bước E

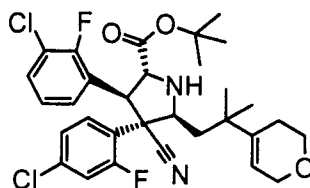
Thêm nhỏ giọt dung dịch tetrahydrofuran (Aldrich, 1 M) chứa LiHMDS (110 mL, 110 mmol) vào hỗn hợp của metoxymetyl triphenylphosphoni clorua (31,3 g, 91 mmol) trong tetrahydrofuran khan (150 mL) ở 0°C. Sau khi quá trình bổ sung kết thúc, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút. Sau đó dung dịch tetrahydrofuran (40 mL) chứa 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propionaldehyt (4,4 g, 28,5 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung để tới phản ứng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được cô. Phần còn lại được hoà tan vào dung dịch chứa dung dịch nước HCl (2 N, 50 mL, 100 mmol) và tetrahydrofuran (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở hồi lưu trong 30 phút, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1:3) để tạo ra 3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-butyraldehyt dưới dạng dầu màu nâu (2,61 g, 54%).

Bước F

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1a**, glyxin tert-butyl este (2 g, 15,5 mmol) được phản ứng với 3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-butyraldehyt (2,6 g, 15,5 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit [3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic dưới dạng dầu màu vàng (4,3 g, 100%).

Ví dụ 129b

Điều chế hợp chất trung gian tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic

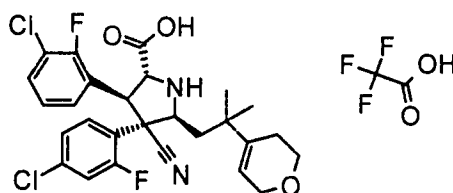


M. W. 591,53 $C_{31}H_{34}Cl_2F_2N_2O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 100b**, tert-butyl este của axit [3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-but-(E)-ylidenamino]-axetic được điều chế trong **Ví dụ 129a** (4,3 g, 15,5 mmol) được phản ứng với (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-2-flo-phenyl)-acrylonitril (3,8 g, 12,4 mmol) được điều chế trong **Ví dụ 52a**, AgF (2,4 g, 19 mmol), và triethylamin (4,3 mL, 31mmol) trong diclometan (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, tiếp theo là phản ứng với DBU (19 ml) trong tert-butanol (18 mL) ở 100°C trong 2 giờ để tạo ra tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu vàng (5,5 g, 75%).

Ví dụ 129c

Điều chế hợp chất trung gian axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic

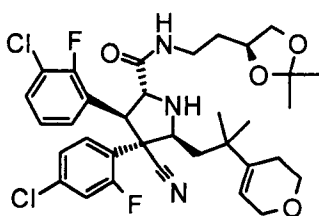


M. W. 535,42 $C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_3O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 25a**, tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrrolidin - 2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 129b** (5,5 g, 9,29 mmol) được phản ứng với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrrolidin - 2-carboxylic dưới dạng chất rắn sẫm màu (6 g, 99%).

Ví dụ 129d

Điều chế hợp chất trung gian [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic



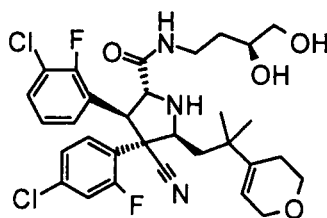
M. W. 662,61 $C_{34}H_{39}Cl_2F_2N_3O_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 42c**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrrolidin - 2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 129c** (0,8 g, 1,2 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,36 g, 2,5 mmol), HATU

(0,84 g, 2,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,64 mL, 3,7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng gồm màu trắng ngà (0,6 g, 74%).

Ví dụ 129e

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic



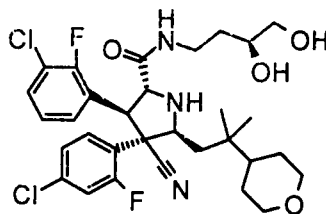
M. W. 622,54 $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 42d, [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 129d (0,6 g, 0,9 mmol) được phản ứng với dung dịch nước HCl (1 N, 3 mL, 3 mol) trong tetrahydrofuran (7 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,52 g, 93%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H} [(M+H)^+]$: 622,2046, theo thực tế: 622,2046.

Ví dụ 130

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-hloro-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic



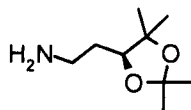
M. W. 624,55 $C_{31}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 118a**, ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 127e** (0,28 g, 0,45 mmol) được xử lý với PtO_2 và H_2 trong etyl axetat để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-hloro-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propyl]-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,15 g, 54%)

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{31}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4+H [(M+H)^+]$: 624,2202, theo thực tế: 624,2207.

Ví dụ 131a

Điều chế hợp chất trung gian 2-((S)-2,2,5,5-ttrametyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin



M. W. 173,26 $C_9H_{19}NO_2$

Bước A.

Thêm monohydrat của axit p-toluensulfonic (0,4 g) vào huyền phù của axit L-(-)-malic (Aldrich) (10,3 g, 77 mmol) trong 2,2-dimethoxypropan (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và diclometan. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra axit ((S)-2,2-dimetyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)-axetic dưới dạng chất rắn màu trắng (10,1 g, 75%).

Bước B

Thêm dung dịch chứa $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 M, 70 mL, 70 mmol) vào dung dịch chứa axit ((S)-2,2-dimetyl-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-yl)-axetic (10,1 g, 58 mmol) trong tetrahydrofuran khan (20 mL) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước HCl được thêm vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc) để tạo ra (S)-5-(2-hydroxy-etyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-on dưới dạng dầu không màu (6,8 g, 72%).

Bước C

Hỗn hợp của (S)-5-(2-hydroxy-etyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-on (6,8 g, 42 mmol) và imidazol (7,5 g, 107 mmol) trong dimethylformamit (40 mL) được bổ sung tert-butyldimethylsilyl (7 g, 45 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước sau đó được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , được cô để tạo ra (S)-5-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etyl]-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-on dưới dạng dầu không màu (8,6 g, 74%).

Bước D

Thêm nhỏ giọt dung dịch diethyl ete (1,6 M) chứa metyllithi (50 mL, 78 mmol) vào dung dịch chứa (S)-5-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-etyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-on (8,5 g, 31 mmol) trong diethyl ete (200 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp được rót vào dung dịch nước NH₄Cl bão hoà. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra (S)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-pentan-2,3-diol dưới dạng dầu màu vàng (Hiệu suất: 6,8 g, 88%).

Bước E

Thêm monohydrat của axit p-toluensulfonic (0,2g) vào huyền phù của (S)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-pentan-2,3-diol (6,8 g, 27 mmol) trong 2,2-dimethoxypropan (35 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và diclometan. Lớp hữu cơ được tách, lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1:20) để tạo ra tert-butyl-dimethyl-[2-((S)-2,2,5,5-tetramethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etoxy]-silan dưới dạng dầu màu vàng (4,56 g, 58%).

Bước F

Thêm dung dịch chứa tetrabutylamonium florua (1 M, 20 mL, 20 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl-dimethyl-[2-((S)-2,2,5,5-tetramethyl-[1,3] dioxolan-4-yl)-etoxy]-silan (4,56 g, 15,8 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được thêm vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra 2-((S)-2,2,5,5-tetramethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etanol dưới dạng dầu màu vàng (2,7 g, 100%).

Bước G

Thêm nhỏ giọt metansulfonyl clorua (2,7 g, 24 mmol) vào dung dịch chứa 2-((S)-2,2,5,5-tetrametyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etanol (2,7 g, 15,8 mmol) và triethylamin (4,6 g, 45 mmol) trong diclometan (100 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ, sau đó nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , được cô để tạo ra 2-((S)-2,2,5,5-tetrametyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl este của axit metansulfonic dưới dạng dầu màu vàng (2,5 g, 62%).

Bước H

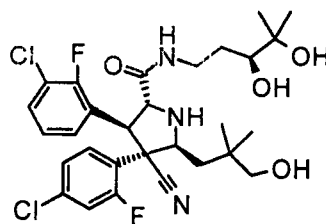
Thêm NaN_3 (6 g, 70 mmol) vào dung dịch chứa 2-((S)-2,2,5,5-tetrametyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl este của axit metansulfonic (2,5 g, 9,9 mmol) trong N,N-dimetylformamit (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 95°C trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối vài lần, làm khô bằng MgSO_4 , được cô để tạo ra (S)-5-(2-azido-etyl)-2,2,4,4-tetrametyl-[1,3] dioxolan dưới dạng dầu màu vàng (1,6 g, 80%).

Bước I

Huyền phù của (S)-5-(2-azido-etyl)-2,2,4,4-tetrametyl-[1,3]dioxolan (1,6 g, 8 mmol) và PtO_2 (0,32 g) trong etyl axetat (15 mL) được lắc mạnh trong Parr dưới khí H_2 (50 psi) trong 18 giờ. Hỗn hợp được lọc qua miếng đệm xelit ngắn. Phần dịch lọc được cô để tạo ra 2-((S)-2,2,5,5-tetrametyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin dưới dạng dầu không màu (1,3 g, 94%).

Ví dụ 131b

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

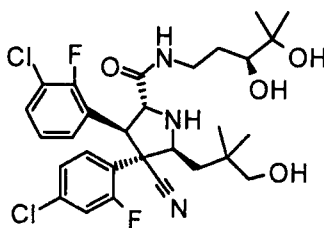


Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 105c** (0,82 g, 1,37 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2,5,5-tetrametyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin điều chế trong **Ví dụ 131a** (0,5 g, 2,88 mmol), HATU (0,94 g, 2,5 mmol) và iPr_2NEt (1,2 mL, 6,9 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,53 g, 70%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4+H [(M+H)^+]$: 598,2046, theo thực tế: 598,2047.

Ví dụ 131c

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



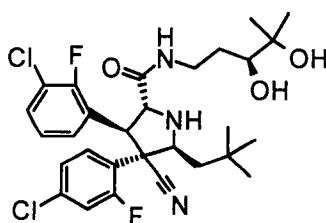
M. W. 598,51 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,47 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18 g, 38%) và ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18 g, 38%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4+H [(M+H)^+]$: 598,2046, theo thực tế: 598,2045

Ví dụ 132a

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

M. W. 582,52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

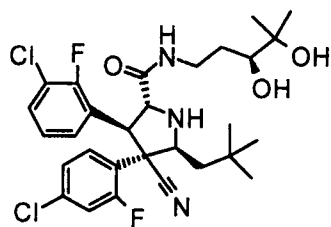
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 52c** (0,67 g, 1,15 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2,5,5-

tetramethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethylamin được điều chế trong **Ví dụ 131a** (0,4 g, 2,3 mmol), HATU (0,79 g, 2,1 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1 mL, 5,8 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,29 g, 43%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$: 582,2097, theo thực tế: 582,2098.

Ví dụ 132b

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



M. W. 582,52 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$

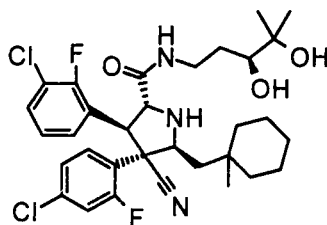
((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,25 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra -((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (103 mg, 41%) và ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-

pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (114 mg, 45%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$: 582,2097, theo thực tế: 582,2098.

Ví dụ 133a

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



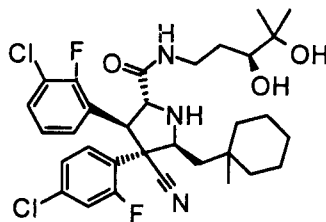
M. W. 622,58 $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 102c** (0,72 g, 1,15 mmol) được phản ứng với 2-((S)-2,2,5,5-tetrametyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin được điều chế trong **Ví dụ 131a** (0,4 g, 2,3 mmol), HATU (0,79 g, 2,1 mmol) và iPr_2NEt (1 mL, 5,8 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,25 g, 42%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$: 622,2410, theo thực tế: 622,2411.

Ví dụ 133b

Điều chế (((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit 2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic



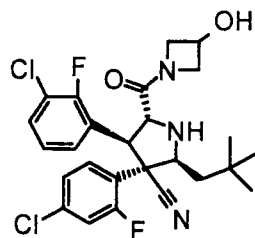
M. W. 622,58 $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3$

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexyl-metyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,2 g) tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexyl-metyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (61 mg, 32%) và ((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclo-hexyl-metyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (78 mg, 39%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$: 622,2410, theo thực tế: 622,2412.

Ví dụ 134

Điều chế rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-clo-2-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-(3-hydroxy-azetidin-1-cacbonyl)-pyrolidin-3-cacbonitril



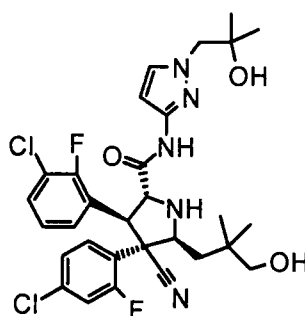
M. W. 522,42 $C_{26}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 1e, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 52c (0,25 g, 0,43 mmol) được phản ứng với azetidin-3-ol hydroclorua (Matrix) (0,25 g, 2,7 mmol), HATU (0,4 g, 1 mmol) và iPr_2NEt (0,6 g, 4,6 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-clo-2-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-(3-hydroxy-azetidin-1-cacbonyl)-pyrrolidin-3-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (0,2 g, 89%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{26}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2+H [(M+H)^+]$: 522,1521, theo thực tế: 522,1520.

Ví dụ 135a

Điều chế [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



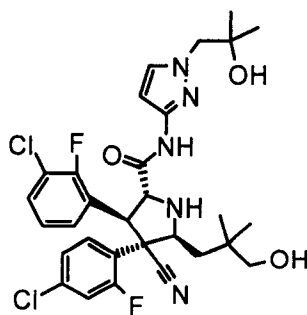
M. W. 620,53 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 105c** (0,55 g, 0,92 mmol) được phản ứng với 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (0,17 g, 1,1 mmol), EDCI (0,26 g, 1,38 mmol), HOBT (0,19 g, 1,4 mmol) và NEt₃ (0,26 mL, 1,8 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,11 g, 20%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₃+H [(M+H)⁺]: 620,2002, theo thực tế: 620,1997.

Ví dụ 135b

Điều chế [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 620,53 C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₃

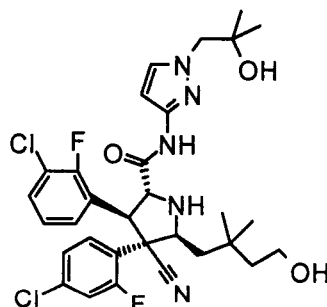
[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,11 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra ([1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-

phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (40 mg, 36%) và [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (39 mg, 35%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₃+H [(M+H)⁺]: 620,2002, theo thực tế: 620,1999.

Ví dụ 136a

Điều chế [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 634,55 C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₅O₃

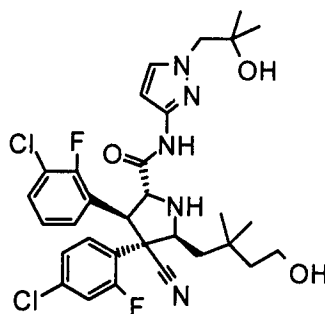
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 116c** (0,48 g, 0,78 mmol) được phản ứng với 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (0,15 g, 0,9 mmol), HATU (0,6 g, 1,6 mmol) và iPr₂NEt (0,41 mL, 2,4 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra [1-(2-

hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,27 g, 55%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₅O₃+H [(M+H)⁺]: 634,2158, theo thực tế: 634,2153.

Ví dụ 136b

Điều chế [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 634,55 C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₅O₃

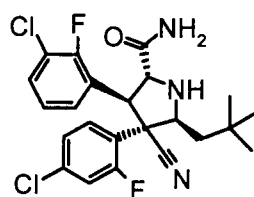
[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,25 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (105 mg, 42%) và [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-

pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (105 mg, 42%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3+H [(M+H)^+]$: 634,2158, theo thực tế: 634,2157.

Ví dụ 137

Điều chế amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



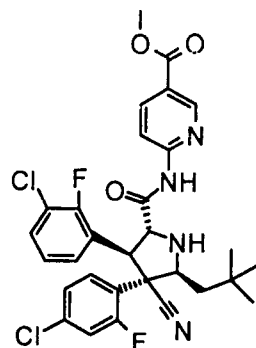
M. W. 466,36 $C_{23}H_{23}Cl_2F_2N_3O$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 52c** (0,5 g, 0,86 mmol) được phản ứng với dung dịch dioxan (0,5 M) chứa amoniac (2 mL, 1 mmol), HATU (0,38 g, 1 mmol) và iPr_2NEt (0,6 g, 4,6 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g, 75%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{23}H_{23}Cl_2F_2N_3O+H [(M+H)^+]$: 466,1259, theo thực tế: 466,1259.

Ví dụ 138

Điều chế metyl este của axit rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-nicotinic



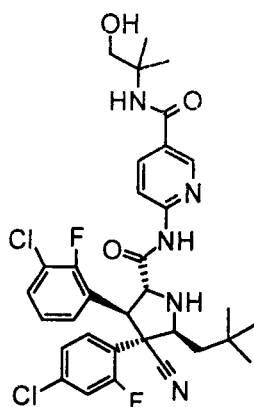
M. W. 601,48 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 52c** (0,5 g, 0,86 mmol) được phản ứng với metyl este của axit 6-amino-nicotinic (Aldrich) (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,38 g, 1 mmol) và iPr_2NEt (0,6 g, 4,6 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra metyl este của axit rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-nicotinic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g, 58%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3+H$ [$(M+H)^+$]: 601,1580, theo thực tế: 601,1578.

Ví dụ 139

Điều chế rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-N-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-nicotinamit



M. W. 658,57 $C_{33}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$

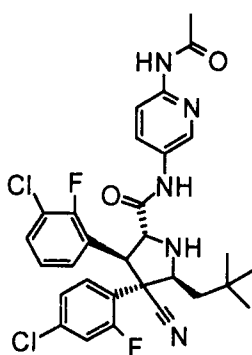
Thêm dung dịch nước (1 N) chứa NaOH (1 mL, 1 mmol) và metanol (1 mL) vào dung dịch chứa methyl este của axit rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-nicotinic được điều chế trong **Ví dụ 138** (0,2 g, 0,33 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, và độ “pH” của dung dịch được điều chỉnh tới 5-6 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được chiết etyl axetat hai lần. Các chất chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo axit rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-nicotinic dưới dạng bột màu trắng (0,12 g).

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 1e**, axit rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-nicotinic (0,12 g, 0,2 mmol) được phản ứng với 2-amino-2-metyl-1-propanol (Aldrich) (0,1 g, 1,1 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmol) và iPr_2NEt (0,3 g, 2,3 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-N-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-nicotinamit dưới dạng chất rắn màu trắng (30 mg, 22%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₃H₃₅Cl₂F₂N₅O₃+H [(M+H)⁺]: 658,2158, theo thực tế: 658,2155.

Ví dụ 140

Điều chế (6-axetylamino-pyridin-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



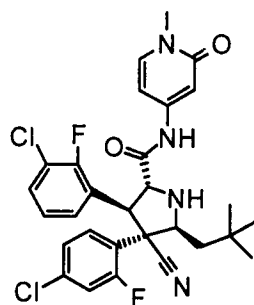
M. W. 600,49 C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₅O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 52c** (0,16 g, 0,28 mmol) được phản ứng với N-(5-amino-pyridin-2-yl)-axetamit (Aldrich) (0,12 g, 0,79 mmol), HATU (0,1 g, 0,26 mmol) và iPr₂NEt (0,2 g, 1,5 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra (6-axetylamino-pyridin-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin -2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,15 g, 89%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₅O₂+H [(M+H)⁺]: 600,1739, theo thực tế: 600,1739.

Ví dụ 141a

Điều chế (1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



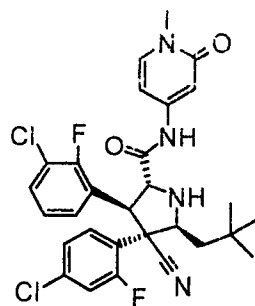
M. W. 573,47 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 52c** (0,2 g, 0,43 mmol) được phản ứng với 4-amino-1-metyl-1H-pyridin-2-on (Molbridge)(0,11 g, 0,86 mmol), HATU (0,29 g, 0,77 mmol) và iPr_2NEt (0,15 mL, 0,86 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra (1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (35 mg, 14%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2+H [(M+H)^+]$: 573,1630, theo thực tế: 573,1633.

Ví dụ 141b

Điều chế (1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



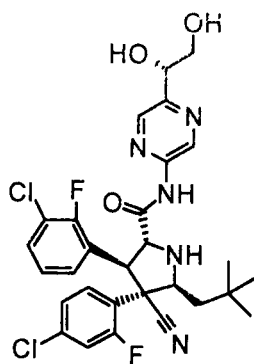
M. W. 573,47 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl) -pyrolidin-2-carboxylic (68 mg) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra (1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (16 mg, 24%) và (1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (16 mg, 24%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2+H [(M+H)^+]$: 573,1630, theo thực tế: 573,1626.

Ví dụ 142

Điều chế [5-((S)-1,2-dihydroxy-etyl)-pyrazin-2-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



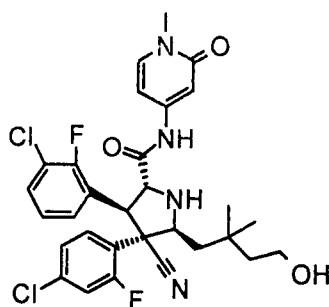
M. W. 604,48 $C_{29}H_{29}Cl_2F_2N_5O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c và 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 52c** (0,1 g, 0,2 mmol) được phản ứng với 5-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-pyrazin-2-ylamin (46 mg, 0,24 mmol), T3P (Aldrich) (0,32 mL, 0,53 mmol) và iPr_2NEt (0,11 mL, 0,64 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó phản ứng với dung dịch nước HCl trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra [5-((S)-1,2-dihydroxy-etyl)-pyrazin-2-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (14 mg, 11%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{29}Cl_2F_2N_5O_3+H [(M+H)^+]$: 604,1689, theo thực tế: 604,1687.

Ví dụ 143

Điều chế (1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic



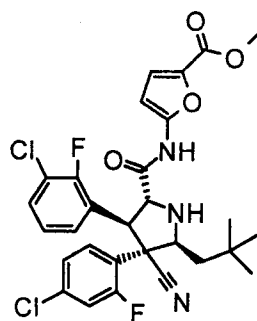
M. W. 603,49 $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 1e, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 116c (0,5 g, 0,8 mmol) được phản ứng với 4-amino-1-metyl-1H-pyridin-2-on (Molbridge) (0,18 g, 1,5 mmol), HATU (0,62 g, 1,6 mmol) và iPr_2NEt (0,71 mL, 4,1 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra (1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (25 mg, 5,1%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3+H [(M+H)^+]$: 603,1736, theo thực tế: 603,1739.

Ví dụ 144

Điều chế metyl este của axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-furan-2-carboxylic



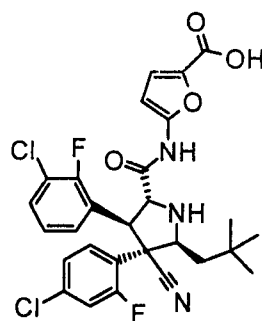
M. W. 590,45 $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_4$

Thêm oxalyl clorua (0,11 mL, 1,28 mmol) và DMF (0,03 mL) vào dung dịch chứa axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,5 g, 1,07 mmol) trong diclometan (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, sau đó được cô. Phần còn lại được hoà tan vào diclometan (5 mL), trietylamin (0,45 mL, 3,2 mmol) và DMAP (20 mg, 0,14 mmol) được thêm vào, tiếp theo là bổ sung metyl 5-amino-2-furoat (Lancaster) (0,38 g, 2,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Nước được thêm vào, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc:các hexan=1:3) để tạo ra metyl este của axit rac-5-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino)-furan-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (0,1 g, 16%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_4+H [(M+H)^+]$: 590,1420, theo thực tế: 590,1418.

Ví dụ 145

Điều chế axit rac-5-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino)-furan-2-carboxylic



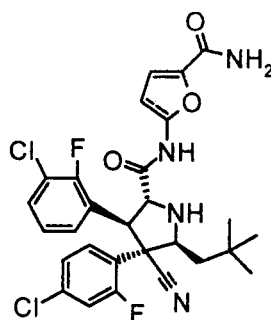
M. W. 576,43 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_4$

Thêm dung dịch nước (2 mL) chứa LiOH (32 mg, 1,35 mmol) vào dung dịch chứa methyl este của axit rac-5-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino)-furan-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 144** (80 mg, 0,14 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ, và độ “pH” của dung dịch được điều chỉnh tới 5-6 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được chiết etyl axetat hai lần. Các chất chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo ra axit rac-5-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino)-furan-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (60 mg, 74%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$: 576,1263, theo thực tế: 576,1264.

Ví dụ 146

Điều chế amit của axit rac-5-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino)-furan-2-carboxylic



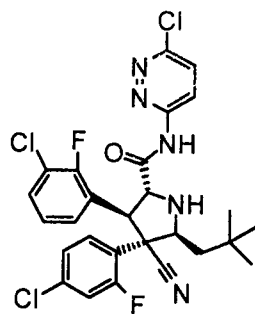
M. W. 575,44 $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$

Thêm NH_4Cl (28 mg, 0,5 mmol), EDCI (40 mg, 0,2 mmol), HOBT (28 mg, 0,2 mmol) và NEt_3 (0,029 mL, 0,2 mmol) vào dung dịch chứa axit rac-5- $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -furan-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 145** (60 mg, 0,1 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở $75^\circ C$ trong 20 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc) để tạo ra amit của axit rac-5- $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -furan-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (30 mg, 50%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3+H [(M+H)^+]$: 575,1423, theo thực tế: 575,1425.

Ví dụ 147

Điều chế (6-clo-pyridazin-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

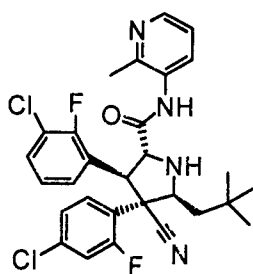


M. W. 578,88 $C_{27}H_{24}Cl_3F_2N_5O$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 1e, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 52c (0,3 g, 0,51 mmol) được phản ứng với 3-amino-6-clo-pyridazin (Alfa) (0,15 g, 1,2 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmol) và iPr_2NEt (0,6 g, 4,6 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ để tạo ra (6-clo-pyridazin-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (0,15 g, 51%).

Ví dụ 148

Điều chế (2-metyl-pyridin-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



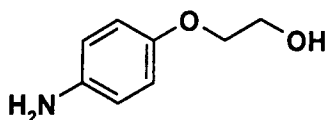
M. W. 557,47 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 52c** (0,3 g, 0,52 mmol) được phản ứng với 3-amino-2-metyl-pyridin (Aldrich) (0,11 g, 1,1 mmol), HATU (0,36 g, 0,94 mmol) và iPr₂NEt (0,27 g, 1,6 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra (2-metyl-pyridin-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (0,16 g, 55%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O+ H [(M+H)⁺]: 557,1681, theo thực tế: 557,1677.

Ví dụ 149a

Điều chế hợp chất trung gian 2-(4-amino-phenoxy)-etanol

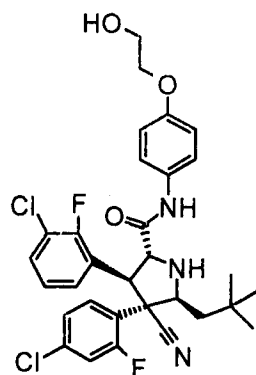


M. W. 153,18 C₈H₁₁NO₂

Huyền phù của 2-(4-nitrophenoxy)etanol (Aldrich) (2 g, 10,9 mmol) và Pd/C (Aldrich, 10%, 0,2 g) trong metanol (50 mL) được lắc mạnh trong Parr dưới khí H₂ (50 psi) trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc qua miếng đệm xelit ngắn. Phần dịch lọc được cô để tạo ra 2-(4-amino-phenoxy)-etanol dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,6 g, 96%).

Ví dụ 149b

Điều chế [4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



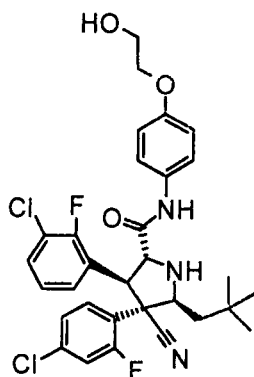
M. W. 602,51 $C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,4 g, 0,86 mmol) được phản ứng với 2-(4-amino-phenoxy)-etanol (0,24 g, 1,5 mmol), HATU (0,58 g, 1,5 mmol) và iPr_2NEt (0,3 mL, 1,7 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ để tạo ra axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic [4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-amit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g, 78%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$: 602,1784, theo thực tế: 602,1783.

Ví dụ 149c

Điều chế [4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



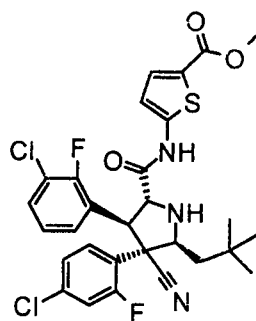
M. W. 602,51 $C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

[4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,25 g) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra [4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (94 mg, 37%) và [4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (100 mg, 40%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 602,1784, theo thực tế: 602,1784.

Ví dụ 150

Điều chế methyl este của axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic



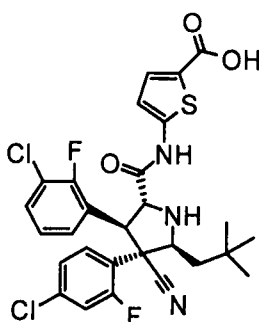
M. W. 606,52 $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3S$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 144**, axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,3 g, 0,64 mmol) được phản ứng với oxalyl clorua (0,12 mL, 1,4 mmol), trietylamin (0,22 mL, 1,6 mmol), DMAP (5 mg), và 5-amino-2-thiophen-carboxylat (Princeton) (0,14 g, 0,96 mmol) để tạo ra metyl este của axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (0,11 g, 28%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3S + H [(M+H)^+]$: 606,1191, theo thực tế: 606,1191.

Ví dụ 151a

Điều chế axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic



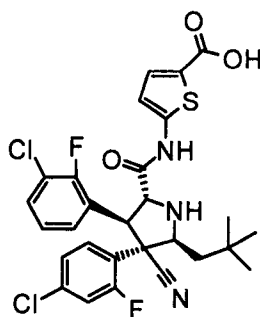
M. W. 592,49 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S$

Thêm dung dịch nước (3 mL) chứa LiOH (36 mg, 1,5 mmol) vào dung dịch chứa methyl este của axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 150** (90 mg, 0,15 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ, và độ “pH” của dung dịch được điều chỉnh tới 5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được chiết etyl axetat hai lần. Các chất chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo ra axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (60 mg, 74%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S+H [(M+H)^+]$: 592,1035, theo thực tế: 592,1035.

Ví dụ 151b

Điều chế axit 5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic

M. W. 592,49 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S$

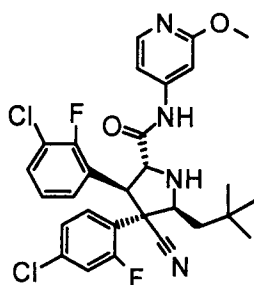
Axit rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thio-phen-2-

carboxylic (50 mg) được tách bằng phép sắc ký không đối xứng SFC để tạo ra axit 5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (12 mg, 24%) và axit 5-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thio-phen-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (12 mg, 24%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₂₅Cl₂F₂N₃O₃S+H [(M+H)⁺]: 592,1035, theo thực tế: 592,1035.

Ví dụ 152

Điều chế (2-metoxy-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



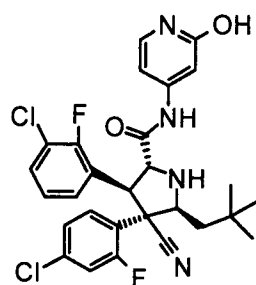
M. W. 573,47 C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,4 g, 0,75 mmol) được phản ứng với 2-metoxy-pyridin-4-ylamin (Oakwood) (0,1 g, 0,9 mmol), HATU (0,51 g, 1,35 mmol) và iPr₂NEt (0,33 mL, 1,9 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra (2-metoxy-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,2 g, 47%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₂+H [(M+H)⁺]: 573,1630, theo thực tế: 573,1633.

Ví dụ 153

Điều chế (2-hydroxy-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



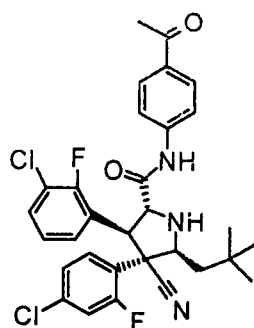
M. W. 559,44 C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,49 g, 1,1 mmol) được phản ứng với 4-amino-pyridin-2-ol (Molbridge) (0,14 g, 1,3 mmol), HATU (0,72 g, 1,9 mmol) và iPr₂NEt (0,46 mL, 2,6 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra (2-hydroxy-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (20 mg, 3,4%).

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂+H [(M+H)⁺]: 559,1474, theo thực tế: 559,1477.

Ví dụ 154

Điều chế (4-axetyl-phenyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



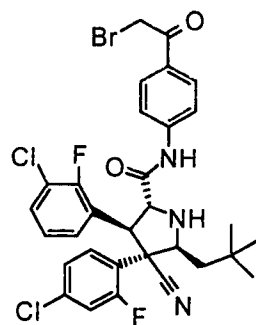
M. W. 584,49 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 1e, axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,35 g, 0,75 mmol) được phản ứng với 1-(4-amino-phenyl)-etanon (Aldrich) (0,12 g, 0,9 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) và iPr_2NEt (0,33 mL, 2,6 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra (4-axetyl-phenyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,12 g, 27%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2+H [(M+H)^+]$: 584,1678, theo thực tế: 584,1680.

Ví dụ 155

Điều chế [4-(2-brom-axetyl)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



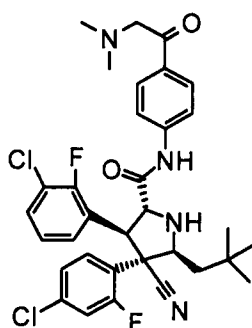
M. W. 663,39 $C_{31}H_{28}BrCl_2F_2N_3O_2$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 1e**, axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano -5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,35 g, 0,75 mmol) được phản ứng với 1-(4-amino-phenyl)-2-brom-etanon (Astatech) (0,17 g, 0,9 mmol), HATU (0,5 g, 1.3 mmol) và iPr_2NEt (0,33 mL, 2,6 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra [4-(2-brom-axetyl)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (36 mg, 7%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{31}H_{28}BrCl_2F_2N_3O_2 + H$ [(M+H) $^+$]: 662,0783, theo thực tế: 662,0782.

Ví dụ 156

Điều chế [4-(2- dimetylamino-axetyl)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

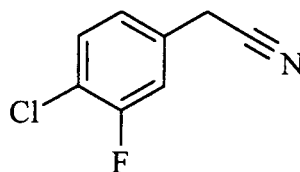


Thêm dung dịch tetrahydrofuran (2 M) chứa dimethylamin (0,057 mL, 0,11 mmol) vào dung dịch chứa [4-(2-brom-axetyl)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (30 mg, 0,045 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô, và phần còn lại được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo ra [4-(2-dimethylamino-axetyl)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng (10 mg, 35%)

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_4O_2+H [(M+H)^+]$: 627,2100, theo thực tế: 627,2102.

Ví dụ 157

Điều chế 4-clo-3-flo-phenyl)-axetonitril

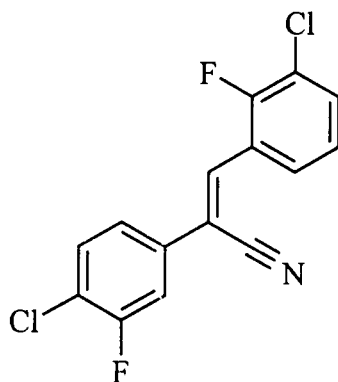


Thêm t-butyllithi vào dung dịch chứa 4-brom-1-clo-2-flo-benzen trong diisopropyl ete (50 mL) ở $-78^\circ C$ duy trì nhiệt độ dưới $-70^\circ C$. Chất kết tủa màu trắng được tạo ra. Sau 30 phút, kẽm clorua được thêm vào, duy trì nhiệt độ dưới $-50^\circ C$. Hỗn hợp thu được được bổ sung vào dung dịch chứa bromaxetonitril (0,8 mL, 12,1 mmol), niken(II)axetylaxetonat (0,1485 g, 0,578 mmol), và tri-*o*-tolylphosphin (0,1787 g, 0,578 mmol) trong THF (100 mL) và phản ứng được gia nhiệt dưới hồi lưu trong 2 giờ với pentan được loại bỏ bằng cách chưng cất. Phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phân bố giữa etyl axetat và dung dịch

nước natri hydroxit 2N. Lớp hữu cơ được giữ lại và lớp nước được chiết lại bằng etyl axetat. Các phần hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu nâu. Quá trình tinh chế bằng phép sắc ký cột, cột 40 g silic oxit, (1 đến 100% EtOAc/heptan) tạo ra 4-clo-3-flo-phenyl)-axetonitril, 0,47 g, 33,6 %.

Ví dụ 158

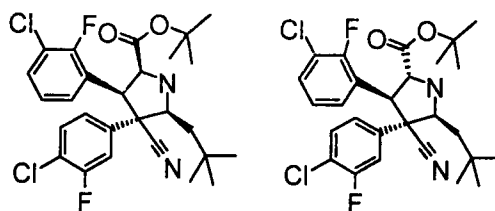
Điều chế (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-3-flo-phenyl)-acrylonitril



Hỗn hợp của 4-clo-3-flobenzylxyanua (1,0 g, 5,92 mmol), 3-clo-2-flobenzaldehyt (0,938 g, 5,92 mmol), NaOH 2 N (4 mL) và rượu isopropyl được khuấy ở nhiệt độ trong phòng Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút để tạo ra chất rắn ppt, chất rắn được thu gom bằng cách lọc có rửa nhiều lần bằng nước. Chất rắn được làm khô ON dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-3-flo-phenyl)-acrylonitril, 1,62 g, 89,3%; HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N} + \text{H} [(M+\text{H})^+]$: 308,9924, theo thực tế: 308,9926.

Ví dụ 159

Điều chế tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic và tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

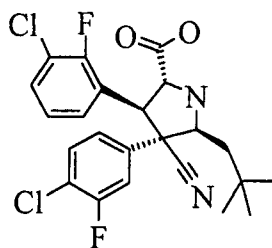


M. W. 523,46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

Thêm TEA (1,46 mL, 10,44 mmol), AgF (0,661 g, 5,22 mmol) vào dung dịch chứa (Z)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-2-(4-clo-3-flo-phenyl)-acrylonitril và tert-butyl este của axit [3,3-dimetyl-but-(Z)-ylidenamino]-axetic trong dicloetan (20 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được tôi bằng NH_4Cl (bão hoà) và chiết bằng CH_2Cl_2 . Pha hữu cơ được tách, lọc bằng Xelit và làm khô bằng Na_2SO_4 , dung môi được loại bỏ bằng áp suất giảm để tạo ra dầu thô, dầu này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silic (1-20% EtOAc/heptan) để tạo ra hai sản phẩm; tert-butyl este của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,410 g, 15%) dưới dạng dầu màu vàng. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 523,1725, theo thực tế: 523,1725 và tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,92 g, 33,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 523,1725, theo thực tế: 523,1722.

Ví dụ 160

Điều chế axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

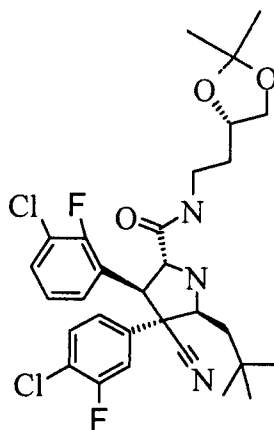


M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$

Hỗn hợp của tert-butyl este của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,6 g, 1,15 mmol) được làm lạnh tới 0°C, sau đó H₂SO₄ đậm đặc (2 mL) được bổ sung từ từ vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được rót lên nước đá và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra phần còn lại, phần này được nghiền thành bột với etyl axetat/heptan và các chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và rửa với ete tạo ra sản phẩm axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,526 g, 98,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₃giö22Cl₂F₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 467,1099, theo thực tế: 467,1097.

Ví dụ 161

Điều chế [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

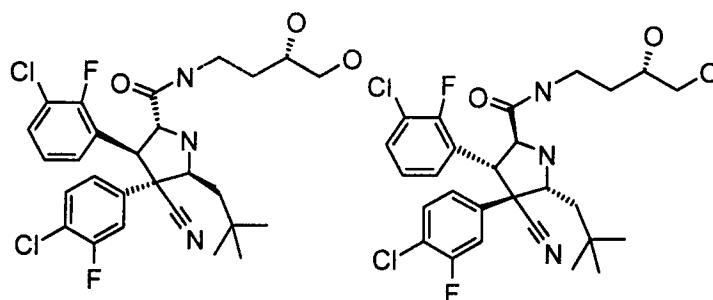


M.W. 594,53 $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

Hỗn hợp axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (125 mg, 0,267 mmol), 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (0,2 mg, 1,3 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 114,1 mg, 0,3 mmol) và iPr_2NEt (0,3 mL, 3,22 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó, hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra [2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (101 mg, 63,5%) bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$: 594,2097, theo thực tế: 594,2096.

Ví dụ 162

Điều chế ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic và ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

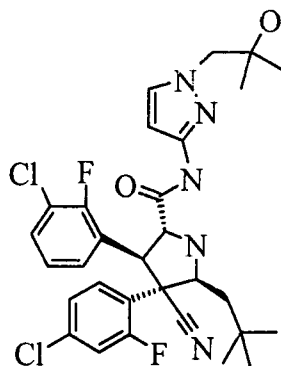


M.W. 554,47 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

Hỗn hợp của [1-((R)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (81 mg, 0,133 mmol), axit pyridini p-toluen sulfonic (5 mg, 0,0198 mmol) và metanol (4 mL) được vi sóng ở 120°C trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (20,7 mg, 22%) dưới dạng bột màu trắng. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H$ [(M+H)⁺]: 554,1784, theo thực tế: 554,1780. ((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (18,8 mg, 20%) dưới dạng bột màu trắng. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H$ [(M+H)⁺]: 554,1784, theo thực tế: 554,1781.

Ví dụ 163

Điều chế [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

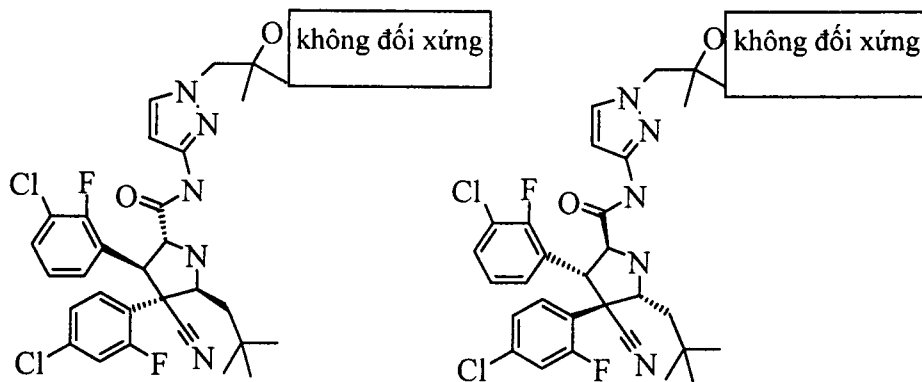


M. W. 604,526 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol), 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (62 mg, 0,3 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 114,06 mg, 0,3 mmol) và iPr_2NEt (0,1 mL, 0,6 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (23,1 mg, 20,8%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$: 604,2052, theo thực tế: 604,2052.

Ví dụ 164

Điều chế [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit 2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng và [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng

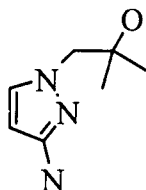


M. W. 604,526 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2$

Raxemat [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit 2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,25 g) được tinh chế bằng SFC (30% metanol/nước, 100psi) để tạo ra [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit 2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng (117 mg, 21%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$: 604,2052, theo thực tế: 604,2051 và [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng (110 mg, 19,8%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$: 604,2052, theo thực tế: 604,2052.

Ví dụ 165

Điều chế 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol

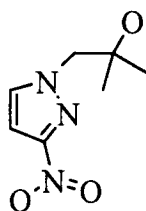


M. W. 155,22 $C_8H_{15}N_2O$

Hỗn hợp của 2-metyl-1-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol (0,3 g, 1,6 mmol), bụi Zn (0,42 g, 6,5 mmol), amoni clorua (0,85 g, 16 mmol) và metanol (2 mL) được vi sóng ở 120°C trong 10 phút. Huyền phù thu được được lọc bằng Xelit có rửa nhiều lần bằng metanol và THF. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm được nghiền thành bột với etyl axetat và lọc lại để giải phóng muối amoni clorua. Sản phẩm 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol dưới dạng dầu màu vàng (233 mg, 94%).

Ví dụ 166

Điều chế 2-metyl-1-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol

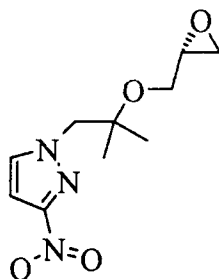


M. W. 185,18 $C_7H_{11}N_3O_3$

Hỗn hợp của 3-nitro-1H-pyrazol (10,0 g, 88,43 mmol), 2,2-dimetyl-oxiran (15,7 mL, 176,9 mmol), kali cacbonat (18,2 g, 132 mmol) và DMF (100 mL) được khuấy ở 100°C trong 1 giờ, sau đó khuấy ON ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và nước, lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng Na_2SO_4 , và lọc. Hỗn hợp thu được được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế (50% EtOAc/heptan) tạo ra sản phẩm 2-metyl-1-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol dưới dạng chất rắn có sáp (4,88 g, 30%).

Ví dụ 167

Điều chế 1-[2-metyl-2-((R)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-3-nitro-1H-pyrazol

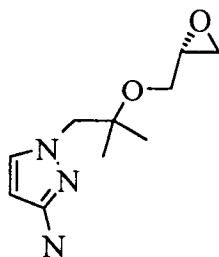


M. W. 241,25 C₁₀H₁₅N₃O₄

Hỗn hợp của 2-metyl-1-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol (1,31 g, 7,07 mmol), và DMF (60 mL) được khuấy ở 0°C trong 5 phút, sau đó NaH (60% phân tán trong dầu, 0,85 g, 21,2 mmol) được bổ sung và khuấy 20 phút ở 0°C. R-(-)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonat (2,75 g, 10,6 mmol) được bổ sung và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó tăng đến nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng (các) NH₄Cl, etyl axetat, pha hữu cơ được tách, rửa bằng NaHCO₃(bão hoà) làm khô bằng Na₂SO₄, và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký cột (cột Analogix 40-240 g, 70% EtoAc/heptan tạo ra sản phẩm 1-[2-metyl-2-((R)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-3-nitro-1H-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g, 41%).

Ví dụ 168

Điều chế 1-[2-metyl-2-((R)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl amin



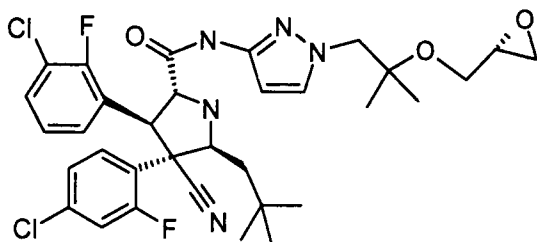
M. W. 211,27 C₁₀H₁₇N₃O₂

Hỗn hợp của 1-[2-metyl-2-((R)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-3-nitro-1H-pyrazol (0,3 g, 1,24 mmol), và etyl axetat (15 mL), etanol (15 mL) được chuyển tới H-Cube (Thales Nano) với 1 mL/phút ở 10°C, 10 psi hydro. Lần thứ nhất do

khử không hoàn toàn. Xử lý lại và khử hoàn toàn nhóm nitro bằng NMR. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra 1-[2-metyl-2-((*R*)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-ylamin dưới dạng dầu (0,27 g, 100%).

Ví dụ 169

Điều chế {1-[2-metyl-2-((*R*)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

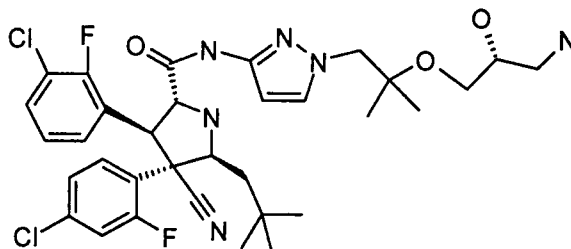


M. W. 660,589 $C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_5O_3$

Hỗn hợp của axit rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,56 g, 1,2 mmol), 1-[2-metyl-2-((*R*)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-ylamin (0,27 g, 1,12 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*n,n,n',n'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 0,912 g, 2,4 mmol) và iPr_2NEt (1,5 mL, 8,4 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký cột (cột Analgix 25-80 g, 1-100% etyl axetat/heptan) để tạo ra {1-[2-metyl-2-((*R*)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (222 mg, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_5O_3 + H$ [$(M+H)^+$]: 660,2315, theo thực tế: 660,2312.

Ví dụ 170

Điều chế {1-[2-((R)-3-amino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

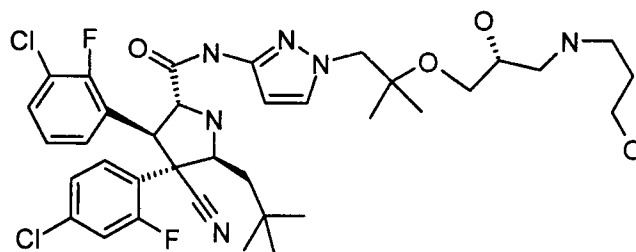


M. W. 677,63 $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_6O_3$

Hỗn hợp của {1-[2-metyl-2-((R)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic (43,6 mg, 0,066 mmol), rượu isopropyl (2 mL), và amoni hydroxit (1 mL) được vi sóng ở 130°C trong 15 phút. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra {1-[2-((R)-3-amino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (11,4 mg, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$: 677,2580, theo thực tế: 677,2576.

Ví dụ 171

Điều chế (1-{2-[(R)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-propylamino)-propoxy]-2-metyl-propyl}-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

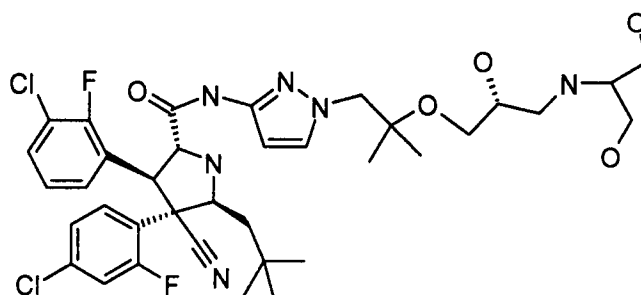


M. W. 735,699 $C_{36}H_{46}Cl_2F_2N_6O_4$

Hỗn hợp của {1-[2-metyl-2-((R)-1-oxiranylmetoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (43,6 mg, 0,066 mmol), rượu isopropyl (2 mL), diisopropyletyl amin (0,1 mL, 0,56 mmol) và 3-amino-1-propanol (0,1 mL, 1,3 mmol) được vi sóng ở 130°C trong 15 phút. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra (1-{2-[(R)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-propylamino)-propoxy]-2-metyl-propyl}-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (10,1 mg, 20,8%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{36}H_{46}Cl_2F_2N_6O_4 + H [(M+H)^+]$: 735,2999, theo thực tế: 735,2998.

Ví dụ 172

Điều chế (1-{2-[(R)-2-hydroxy-3-(2-hydroxy-1-hydroxymetyl-etyl-amino)-propoxy]-2-metyl-propyl}-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

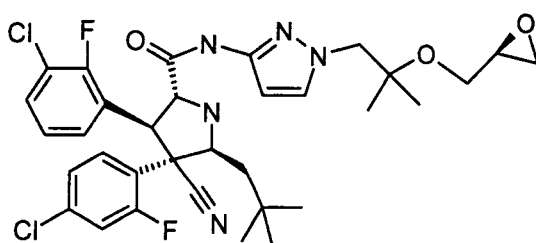


M. W. 751,698 $C_{36}H_{46}Cl_2F_2N_6O_5$

Hỗn hợp của {1-[2-metyl-2-((R)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (43,6 mg, 0,066 mmol), rượu isopropyl (2 mL), diisopropyletyl amin (0,1 mL, 0,56 mmol) và serinol (0,1 mL, 1,09 mmol) được vi sóng ở 130°C trong 15 phút. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra (1-{2-[(R)-2-hydroxy-3-(2-hydroxy-1-hydroxymetyl-etylamin)-propoxy]-2-metyl-propyl}-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (14,2 mg, 28,6%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{36}H_{46}Cl_2F_2N_6O_5 + H$ [(M+H) $^+$]: 751,2948, theo thực tế: 751,2943.

Ví dụ 173

Điều chế {1-[2-metyl-2-((S)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

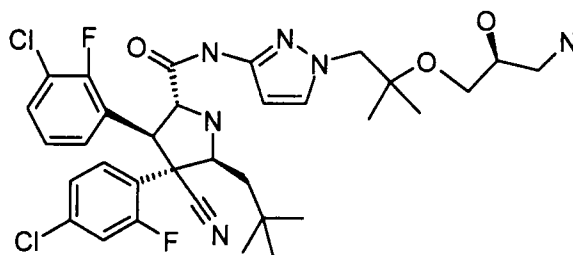
M. W. 660,589 $C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_5O_3$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,12 g, 0,28 mmol), 1-[2-metyl-2-((S)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3ylamin (52,4 mg, 0,248 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 0,212 g, 0,56 mmol) và iPr_2NEt (0,25 mL, 1,4 mmol)

trong CH_2Cl_2 (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó, hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký cột (cột 4 g, 1-100% ethyl axetat/heptan) để tạo ra {1-[2-metyl-2-((S)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic (58 mg, 35,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$: 660,2315, theo thực tế: 660,2316.

Ví dụ 174

Điều chế {1-[2-((S)-3-amino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



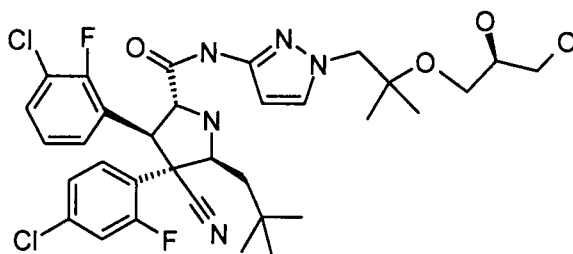
M. W. 677,63 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$

Hỗn hợp của {1-[2-metyl-2-((S)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic (203 mg, 0,307 mmol), rượu isopropyl (2 mL), và amoni hydroxit (2,5 mL) được vi sóng ở 130°C trong 15 phút. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra {1-[2-((S)-3-amino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-

clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (50,2 mg, 24,1%) dưới dạng bột màu trắng. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₆O₃ + H [(M+H)⁺]: 677,2580, theo thực tế: 677,2577.

Ví dụ 175

Điều chế {1-[2-((S)-2,3-dihydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

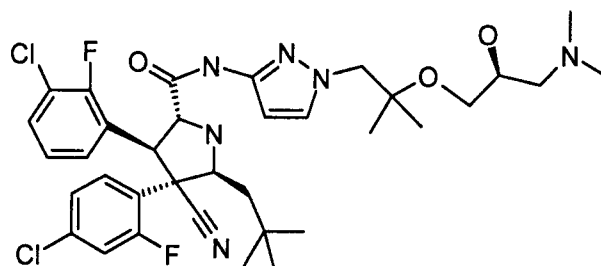


M. W. 678,242 C₃₃H₃₉Cl₂F₂N₅O₄

Hỗn hợp của {1-[2-metyl-2-((S)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic (51,2 mg, 0,078 mmol), nước (2 mL), và axeton (10 mL) được làm lạnh tới 0°C, sau đó dung dịch chứa 35% axit perchloric (0,1 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Phản ứng được khuấy thêm 0,5 giờ. Sau đó 1 mL nữa gồm axit perchloric 35% được bổ sung ở 0°C, phản ứng được tăng đến nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng natri bicacbonat (bão hoà). Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra {1-[2-((S)-2,3-dihydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (22,1 mg, 42%) dưới dạng bột màu trắng. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₃H₃₉Cl₂F₂N₅O₄ + H [(M+H)⁺]: 678,2420, theo thực tế: 678,2416; C₃₃H₃₉Cl₂F₂N₅O₄ + [(Na+H)⁺]: 700,2239, theo thực tế: 700,2235.

Ví dụ 176

Điều chế {1-[2-((*S*)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

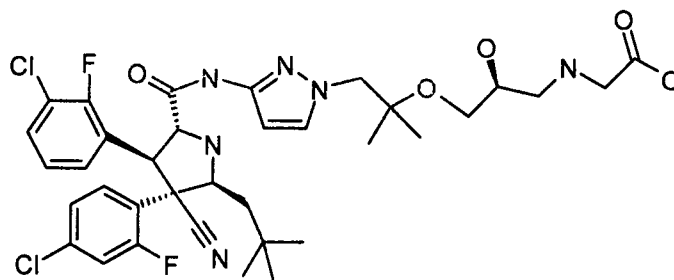


M. W. 705,674 $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$

Hỗn hợp của {1-[2-metyl-2-((*S*)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic (87,5 mg, 0,133 mmol), rượu isopropyl (2 mL), và dimetylamin (0,133 mL, 0,266 mmol, 2 M trong dioxan) được vi sóng ở 130°C trong 15 phút. Hỗn hợp được chiết bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ được tách và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra {1-[2-((*S*)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (20,6 mg, 20,8%) dưới dạng bột màu trắng. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$: 705,2890, theo thực tế: 705,2893.

Ví dụ 177

Điều chế axit rac-{(*S*)-3-[2-(3-{[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-yl)-1,1-dimetyl-etoxy]-2-hydroxy-propylamino}-axetic

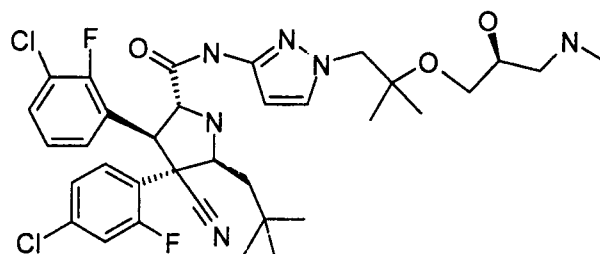


M. W. 735,656 $C_{35}H_{42}Cl_2F_2N_6O_5$

Hỗn hợp của {1-[2-metyl-2-((S)-1-oxiranylmetoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (85,8 mg, 0,133 mmol), rượu isopropyl (2 mL), và t-butyl glyxin (35 mg, 0,266 mmol) được vi sóng ở 130°C trong 15 phút. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Dầu thu được được hoà tan trong diclometan (2 mL) và làm lạnh tới 0°C; sau đó TFA (1 mL) được thêm từ từ vào và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra axit rac-{(S)-3-[2-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-yl)-1,1-dimetyl-etoxy]-2-hydroxy-propylamino}-axetic (18,1 mg, 19%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với $C_{35}H_{42}Cl_2F_2N_6O_5 + H [(M+H)^+]$: 735,2635, theo thực tế: 735,2631

Ví dụ 178

Điều chế {1-[2-((S)-2-hydroxy-3-metyl-amino-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl }-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)pyrrolidin-2-carboxylic

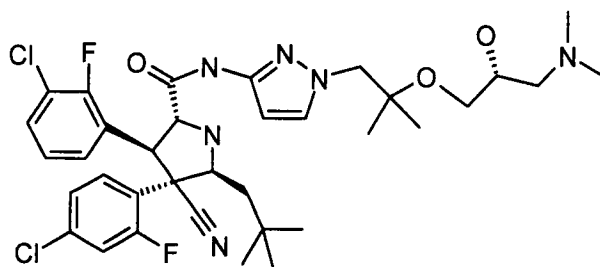


M. W. 691,647 $C_{34}H_{42}Cl_2F_2N_6O_3$

Hỗn hợp của {1-[2-metyl-2-((S)-1-oxiranylmetoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic (87,5 mg, 0,133 mmol), rượu isopropyl (2 mL), và metylamin (1,0 mL, 2 mmol, 2 M trong metanol; bình cũ) được vi sóng ở 130°C trong 15 phút. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra {1-[2-((S)-2-hydroxy-3-metylaminopropoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)pyrolidin-2-carboxylic (14,9 mg, 16,2%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với $C_{34}H_{42}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$: 691,2737, theo thực tế: 691,2731.

Ví dụ 179

Điều chế {1-[2-((R)-3-dimetylamin-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

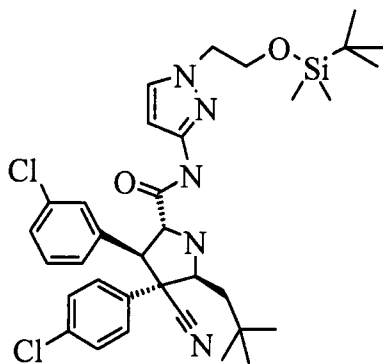
M. W. 705,674 $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$

Hỗn hợp của {1-[2-metyl-2-((R)-1-oxiranylmetoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic (0,69 g, 1,04 mmol), rượu isopropyl (2 mL), và dimetylamin (1,04 mL, 2,08 mmol, 2 M trong

THF) được vi sóng ở 130°C trong 15 phút. Hỗn hợp được chiết bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ được tách và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột (50% etyl axetat/heptan) để tạo ra {1-[2-((R)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (147,2 mg, 20,05%) dưới dạng bột màu trắng. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₅H₄₄Cl₂F₂N₆O₃ + H [(M+H)⁺]: 705,2893, theo thực tế: 705,2893.

Ví dụ 180

Điều chế {1-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



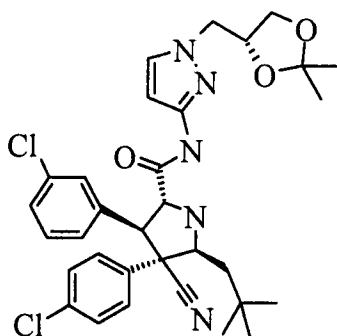
M. W. 654,76 C₃₄H₄₅Cl₂N₅O₂Si

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol), 1-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-etyl]-1H-pyrazol-3-ylamin (72,42 mg, 0,3 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflo-phosphat (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) và iPr₂NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH₂Cl₂ (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và

làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra {1-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3R,4R, 5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (77,3 mg, 59%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}^+ [(M+\text{H})^+]$: 654,2793, theo thực tế: 654,2790.

Ví dụ 181

Điều chế [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



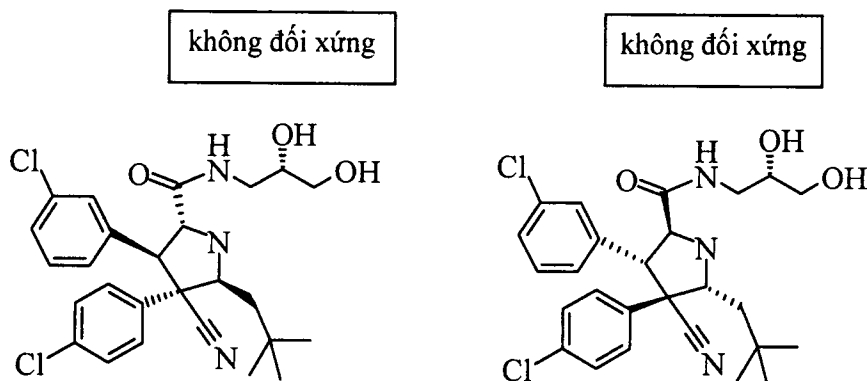
M. W. 610,59 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol), 1-(2,2-Dimetyl-[1,3]dioxolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-ylamin (59,14 mg, 0,3 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) và iPr_2NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc

ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac- (2R,3R,4R, 5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (91,2mg, 74,68%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₄H₄₅Cl₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺]: 610,2346, theo thực tế: 610,2345.

Ví dụ 182

Điều chế ((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic và ((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



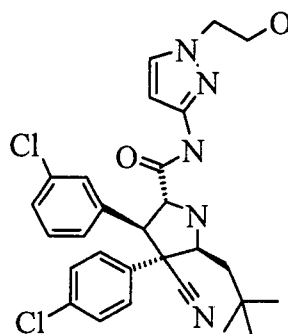
M.W. 504,455 C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (0,86, 2,0 mmol), (S)-3-amino-propan-1,2-diol (0,27 g, 3,0 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 0,76 g, 2,0 mmol) và iPr₂NEt (1,0 mL, 5,5 mmol) trong CH₂Cl₂ (40 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na₂SO₄. Sau đó hỗn hợp được cô tạo ra

sản phẩm, sản phẩm này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silic oxit (1-100% EtOAc/heptan) để tạo ra 1,09g, 100% hai chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp được SFC để tách (35% CH₃OH, 100 barr, 30°C) để tạo ra ((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (187,6 mg, 21,7%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺]: 504,455, theo thực tế: 504,455 và ((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (188,1 mg, 74,68%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺]: 504,1815, theo thực tế: 504,1815.

Ví dụ 183

Điều chế [1-(2-hydroxy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



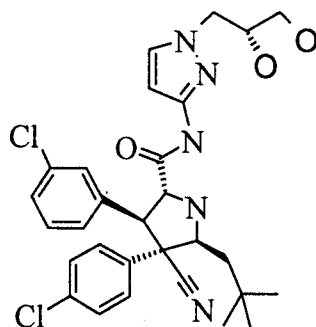
M. W. 540,50 C₂₈H₃₁Cl₂N₅O₂

Hỗn hợp của {1-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (65,2 mg, 0,0995 mmol), axit axetic (2,0 mL, 31 mmol), nước (1 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua cuối tuần (48 giờ). Phản ứng hoàn thành tới 50%. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng NaHCO₃(s). Pha hữu cơ được tách, lọc và làm

khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô dưới chân không giảm và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra [1-(2-hydroxy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (21,6 mg, 40,22%) dưới dạng bột màu trắng. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 540,1928, theo thực tế: 540,1926.

Ví dụ 184

Điều chế [1-((R)-2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

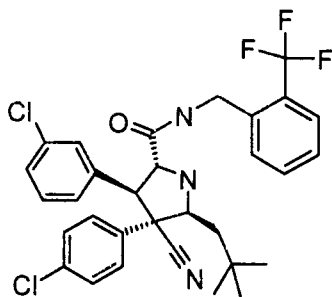


M. W. 570,52 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$

Hỗn hợp của [1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (81 mg, 0,133 mmol), axit pyridini p-toluen sulfonic (5 mg, 0,0198 mmol) và metanol (4 mL) được vi sóng ở 120°C trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra [1-((R)-2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (26,5 mg, 35%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 570,2033, theo thực tế: 570,2032.

Ví dụ 185

Điều chế 2-triflometyl-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

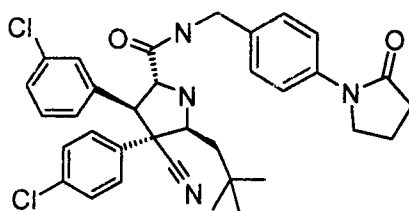


M. W. 588,498 $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol), 2-triflometyl-benzyl amin (52,55 mg, 0,3 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) và iPr_2NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra rac 2-triflometyl-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (38 mg, 32,3%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O + H [(M+H)^+]$: 588,1791, theo thực tế: 588,1795.

Ví dụ 186

Điều chế 4-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

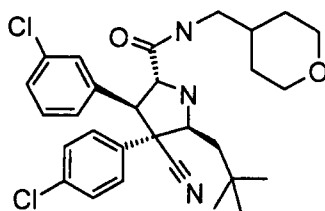


M. W. 603,59 $C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_2$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol), 4-aminometyl phenyl pyrrolidin-2-on (42,94 mg, 0,3 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) và iPr_2NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra 4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (48,9 mg, 40,5%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$: 603,2288, theo thực tế: 603,2289.

Ví dụ 187

Điều chế (tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

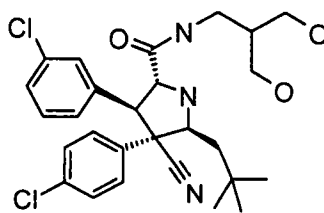


M. W. 528,52 $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol), 4-aminometyl tetrahydropyran (34,5 mg, 0,3 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) và iPr₂NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH₂Cl₂ (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na₂SO₄. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra (tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (10,8 mg, 10,2%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 528,2179, theo thực tế: 528,2180.

Ví dụ 188

Điều chế (3-hydroxy-2-hydroxymetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



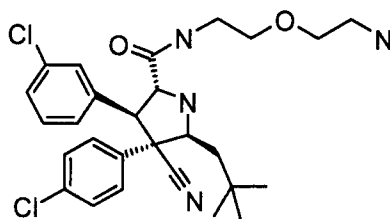
M. W. 504,46 C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol), 2-aminometyl-propan-1,3-diol (31,5 mg, 0,3 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) và iPr₂NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH₂Cl₂ (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng nước, nước

muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra (3-hydroxy-2-hydroxymetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (31,2 mg, 30,9%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 504,455, theo thực tế: 504,1815.

Ví dụ 189

Điều chế [2-(2-amino-etoxy)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

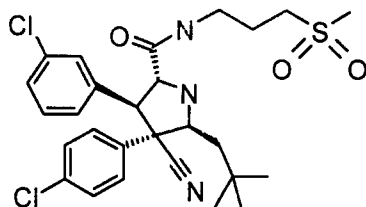


M. W. 517,498 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol), 2,2'-oxybis(etylamin) (31,3 mg, 0,3 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra [2-(2-amino-etoxy)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (20,3 mg, 19,6%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$: 517,2132, theo thực tế: 517,2133.

21212
Ví dụ 190

Điều chế (3-metansulfonyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

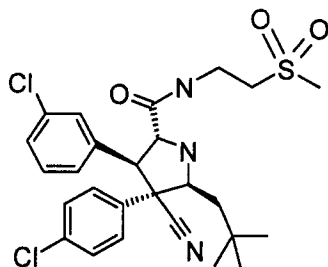


M. W. 550,548 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3S$

Hỗn hợp của (3-metylsulfanyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (119,2 mg, 0,23 mmol) và diclometan (2 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa axit axetic hồi lưu (5 mL, 79,4 mmol) và hydro peroxit 30% (2 mL) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và giữ trong tủ lạnh qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và diclometan, lớp hữu cơ được tách và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Dầu thu được được đưa ngay tới bước tiếp theo bằng cách bổ sung axit axetic (5 mL, 79,4 mmol) và bụi kẽm (0,85 g, 13 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, một lượng bụi kẽm nữa (0,85 g, 13 mmol) được bổ sung vào và khuấy trong thêm 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được xử lý bằng cách lọc bằng Xelit, rửa bằng diclometan (50 mL). Phần dịch lọc được rửa bằng nước (2x) và lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm tạo ra dầu thô. Quá trình tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra (3-metansulfonyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (36,5 mg, 28,8%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3S + H$ $[(M+H)^+]$: 550,1693, theo thực tế: 550,1692.

Ví dụ 191

Điều chế (2-metansulfonyl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

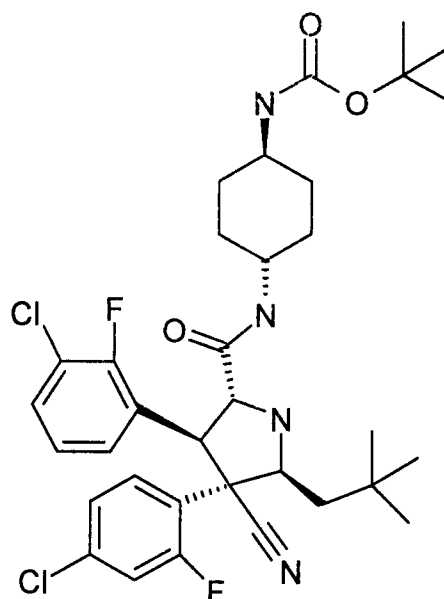


M. W. 536,521 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3S$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol), 2-metansulfonyl-etylamin (54,6 mg, 0,3 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) và iPr_2NEt (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra (3-hydroxy-2-hydroxymetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (65,2 mg, 60,8%) dưới dạng bột màu trắng. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3S + H [(M+H)^+]$: 536,1536, theo thực tế: 536,1536.

Ví dụ 192

Điều chế tert-butyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-xyclohexylamino-1-carboxylic



Trọng lượng phân tử=663,64
 Công thức phân tử=C₃₄H₄₂Cl₂F₂N₄O₃

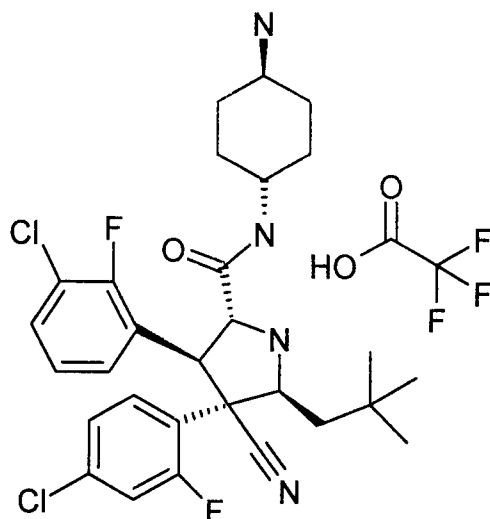
Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Các ví dụ 42c, 42d**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 52c** (582 mg, 1 mmol) được phản ứng với tert-butyl este của axit 4-amino- xyclohexylamino-1-carboxylic (APAC, 429 mg, 2 mmol), HATU (Aldrich, 760,4 mg, 2 mmol) và iPr₂NEt (Aldrich, 350 uL, 2 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung môi được khử và phần còn lại được nạp lên cột 40 g silicagel và rửa giải bằng MeOH/CH₂Cl₂ (2-5%) để tạo ra bột màu trắng. 783 mg

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₄H₄₂Cl₂F₂N₄O₃+H [(M+H)⁺]: 663,2675, theo thực tế: 663,2675.

Ví dụ 193

Điều chế muối của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexylamin trifloaxetic

21212



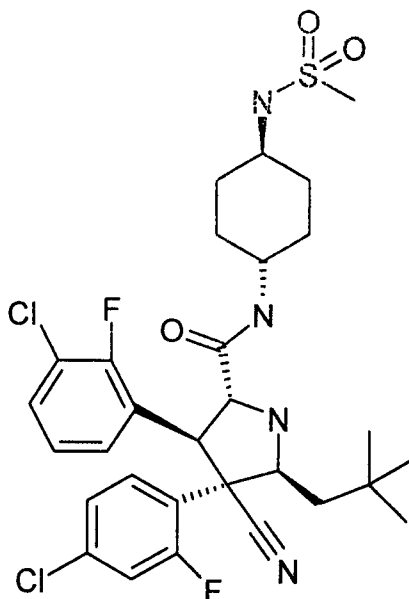
Trọng lượng phân tử=563,52

Công thức phân tử=C₂₉H₃₄Cl₂F₂N₄O₃ C₂HF₃O₂

Bổ sung tert-butyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-xyclohexylamino-1-carboxylic (760 mg) vào dung dịch đã khuấy chứa axit trifloaxetic trong metylen clorua (3 mL/7 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được xử lý với ete/hexan. Chất rắn được lọc và rửa bằng hexan để tạo ra chất rắn màu trắng. 860 mg. [(M+H)⁺]: 563.

Ví dụ 194

Điều chế rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl-N-metansulfonamit



Trọng lượng phân tử=641,61

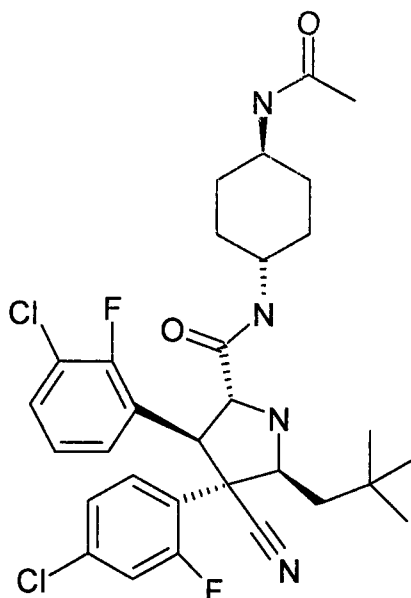
Công thức phân tử=C₃₀H₃₆Cl₂F₂N₄O₃S

Bổ sung metan sulfonyl clorua (Aldrich, 11,6 uL, 0,15 mmol) tiếp theo là triethylamin (70 uL, 0,50 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa muối của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexylamin trifloaxetic (80 mg, 0,1 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và phản ứng được thôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sắc ký bằng thiết bị ISCO (cột, 12g, dung môi rửa giải 5% MeOH/CH₂Cl₂) để tạo ra chất rắn màu trắng. 44 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 641,1926, theo thực tế: 641,1926.

Ví dụ 195

Điều chế rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl-N-metansulfonamit



Trọng lượng phân tử=605,56

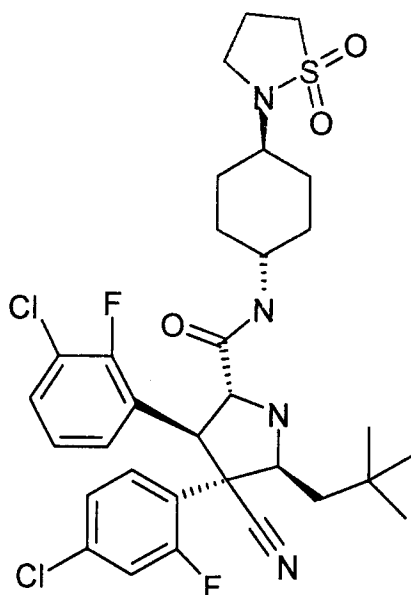
Công thức phân tử=C₃₁H₃₆Cl₂F₂N₄O₂

Bổ sung anhydrit axetic (Aldrich, 16 uL, 0,15 mmol) tiếp theo là triethylamin (70 uL, 0,50 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa muối của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexylamin trifloaxetic (80 mg, 0,1 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và phản ứng được tối bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sắc ký bằng thiết bị ISCO (cột, 12g, dung môi rửa giải 5% MeOH/CH₂Cl₂) để tạo ra chất rắn màu trắng. 30 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 605,2256, theo thực tế: 605,2259

Ví dụ 196

Điều chế rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Cl-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl-(1,1-dioxo)-2-isothiazolidin



Trọng lượng phân tử=667,65

Công thức phân tử=C₃₂H₃₈Cl₂F₂N₄O₃S

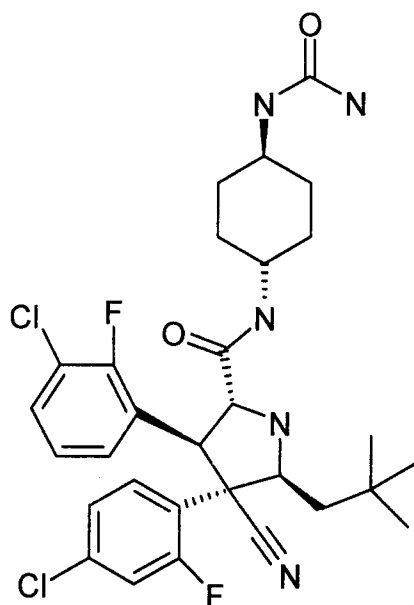
Bổ sung 3-clo-n-propyl sulfonyl clorua (Aldrich, 40 uL, 0,328 mmol) tiếp theo là trietylamin (176 uL, 1,265 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa muối của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexylamin trifloaxetic (200 mg, 0,253 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sắc ký bằng thiết bị ISCO (cột, 12g, dung môi rửa giải 5% MeOH/CH₂Cl₂) để tạo ra chất rắn màu trắng. 122 mg.

Chất rắn màu trắng (80 mg, 0,114 mmol) được hoà tan trong axetonitril/nước (3:1, 1 mL) và KI (10 mg) và KOAc (55 mg, 0,56 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt bằng lò vi sóng trong 30 phút ở 150°C. Hỗn hợp được làm nguội và nước được thêm vào. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 8 mL). Các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat và được cô. Phần còn lại được sắc ký (5% MeOH/CH₂Cl₂) để tạo ra chất rắn. 46 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 667,2083, theo thực tế: 667,2084.

Ví dụ 197

Điều chế rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl-ure



Trọng lượng phân tử=606,55

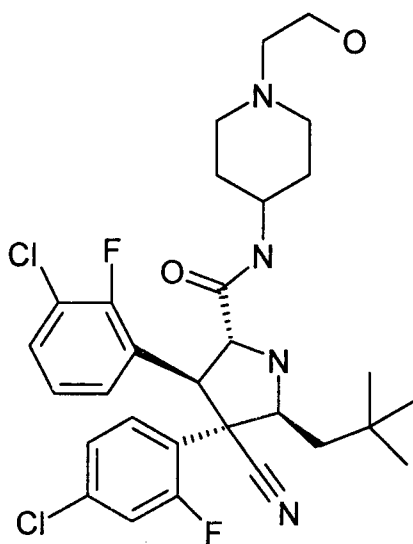
Công thức phân tử=C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₅O₂

Bổ sung N-trimetylsilyl isoxyanat (Aldrich, 42 uL, 0,316 mmol) tiếp theo là trietylamin(44 uL, 0,316 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa muối của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclo-hexylamin trifloaxetic (100 mg, 0,126 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra chất rắn màu trắng. 39 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 606,2209, theo thực tế: 606,2209

Ví dụ 198

Điều chế N-[1-(2-hydroxy ethyl)-piperidin-4-yl]amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=593,55

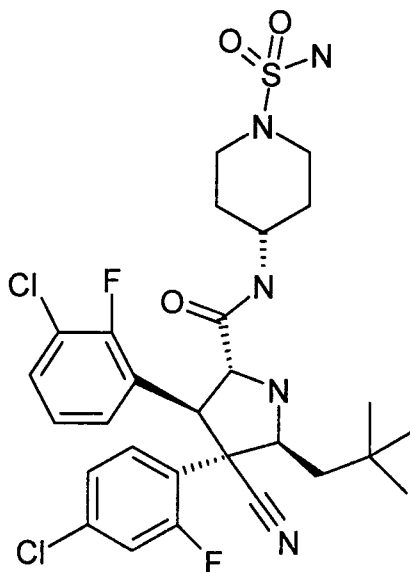
Công thức phân tử=C₃₀H₃₆Cl₂F₂N₄O₂

Bổ sung 2-brometanol (Aldrich, 11 uL, 0,15 mmol) tiếp theo là natri cacbonat (106 mg, 1 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa muối của axit rac-4-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexylamin trifloaxetic (80 mg, 0,103 mmol) trong ethanol (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (12g cột, dung môi rửa giải, 5 MeOH/CH₂Cl₂) để tạo ra chất rắn màu trắng. 22 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 593,2256, theo thực tế: 593,2256.

Ví dụ 199

Điều chế amit của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-sulfonic



Trọng lượng phân tử=628,57

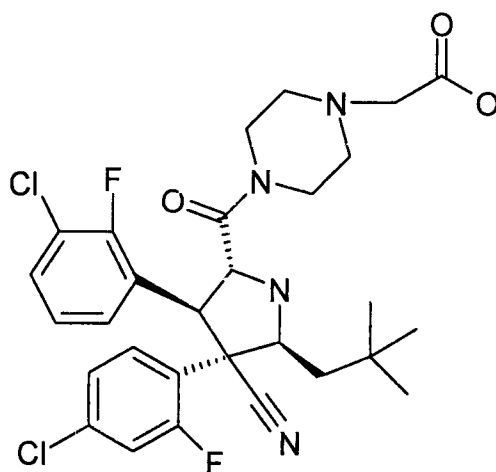
Công thức phân tử=C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₅O₃S

Bổ sung sulfamit (Aldrich, 40 mg, 0,416 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa muối của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexylamin trifloaxetic (50 mg, 0,091 mmol) trong THF (3 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 25 phút bằng lò vi sóng. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC đảo pha(25-90, axetonitril/ nước) để tạo ra chất rắn màu trắng. 49 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 678,1722, theo thực tế: 678,1728.

Ví dụ 200

Điều chế axit rac 3-{ 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-axetic



Trọng lượng phân tử=593,5062

Công thức phân tử=C₂₉H₃₂Cl₂F₂N₄O₃

Thêm HATU (Aldrich, 490 mg, 1,29 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,9 mL, 5,2 mmol) và tert-butyl este của axit piperazin-1-yl-axetic (352 mg, 1,29 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa muối của axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (475 mg, 0,871 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40g, dung môi rửa giải, 50% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 525 mg.

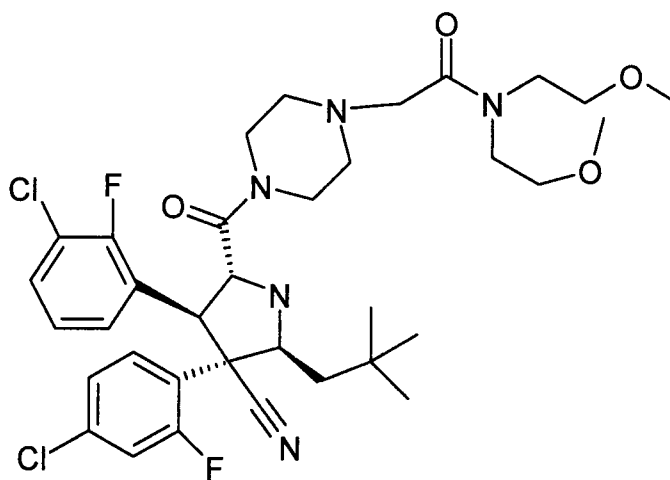
Chất rắn (500 mg) được hoà tan trong 30% TFA/metylen clorua và dung dịch được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ với

áp suất giảm và phần còn lại được nghiền thành bột với ete và hexan để tạo ra chất rắn màu trắng. 560 mg

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 592,1820, theo thực tế: 592,1819

Ví dụ 201

Điều chế rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-bis-(2-metoxi-etyl)-axetamit



Trọng lượng phân tử=708,6828
Công thức phân tử=C₃₅H₄₅Cl₂F₂N₅O₄

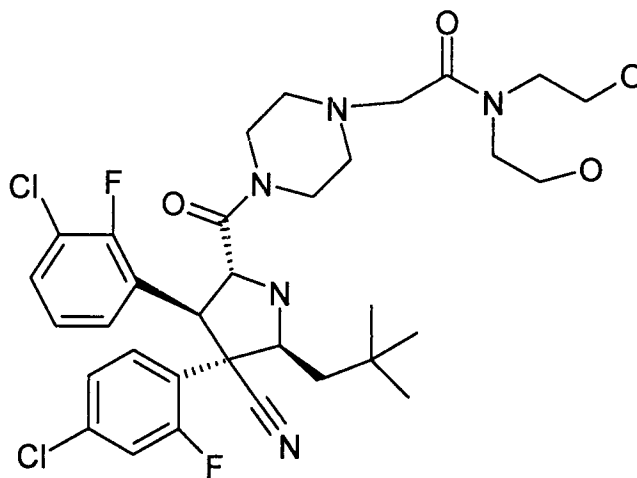
Thêm HATU (Aldrich, 65 mg, 0,17 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) di-(2-metoxi)-etylamin (Aldrich, 35 uL, 0,17 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-axetic (80 mg, 0,113 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (12g cột, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 70 mg.

21212

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 708,2890, theo thực tế: 708,2887

Ví dụ 202

Điều chế rac 3-{ 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-bis-(2-hydroxy-etyl)-axetamit



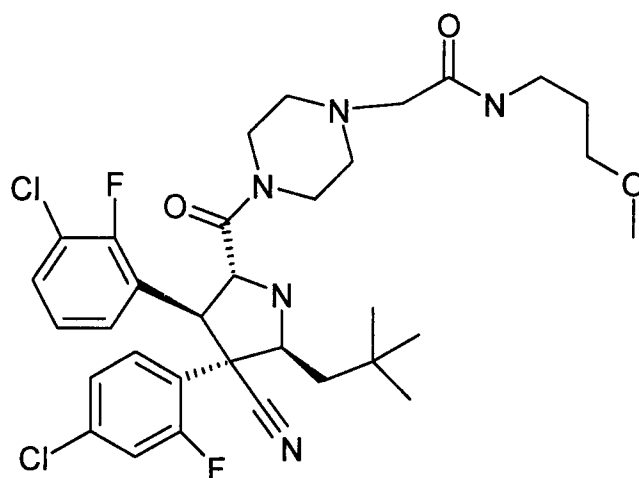
Trọng lượng phân tử=680,6286
Công thức phân tử=C₃₃H₄₁Cl₂F₂N₅O₄

Thêm HATU (Aldrich, 65 mg, 0,17 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) di-(2-hydroxy)-etylamin (Across, 35 uL, 0,17 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac 3-{ 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-axetic (80 mg, 0,113 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC ngược (10-90%) để tạo ra chất rắn màu trắng. 30 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 680,2577, theo thực tế: 680,2575

Ví dụ 203

Điều chế rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(3-metoxy-propyl)-axetamit



Trọng lượng phân tử=664,6292

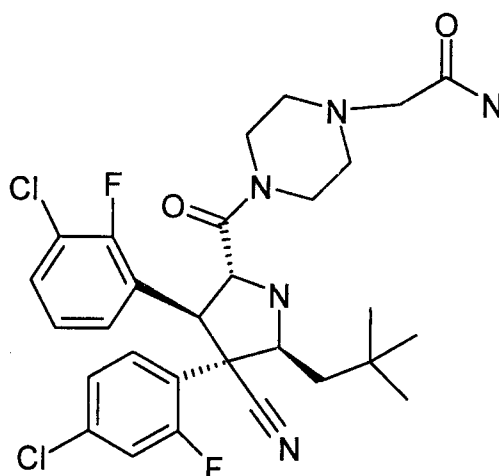
Công thức phân tử=C₃₃H₄₁Cl₂F₂N₅O₃

Thêm HATU (Aldrich, 65 mg, 0,17 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) và 3-metoxy-propylamin (Aldrich, 0,17 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-axetic (80 mg, 0,113 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 12g, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 80 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 664,2628, theo thực tế: 664,2625

Ví dụ 204

Điều chế rac 2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-axetamit



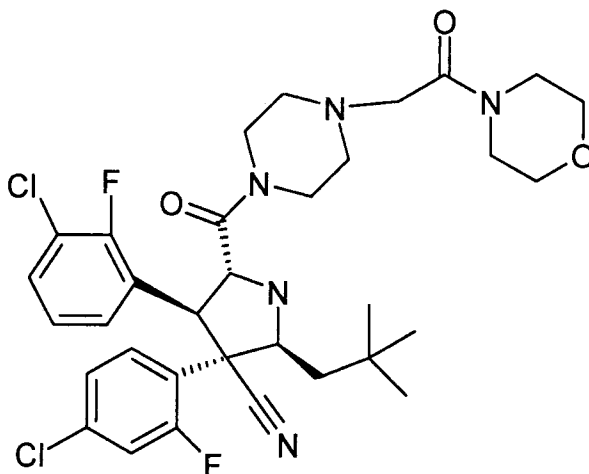
Trọng lượng phân tử=592,5215
Công thức phân tử=C₂₉H₃₃Cl₂F₂N₅O₂

Thêm HATU (Aldrich, 79 mg, 0,21 mmol) theo là DIPEA (0,145mL, 0,83 mmol) và 2-piperazin-1-yl-axetamit (Chembridge, 45 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,138 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 12g, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 87 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 592,2052, theo thực tế: 592,2054

Ví dụ 205

Điều chế rac (2S,3R,4S,5R)-4-(3-clo-2-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril



Trọng lượng phân tử=662,6133

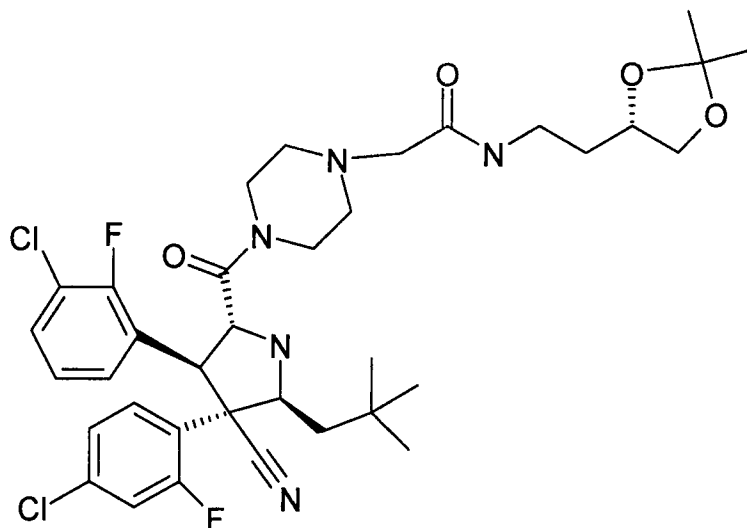
Công thức phân tử=C₃₃H₃₉Cl₂F₂N₅O₃

Thêm HATU (Aldrich, 79 mg, 0,21 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,145mL, 0,83 mmol) và 1-morpholin-4-yl-2-piperazin-1-yl-etanon (Oakwood, 44 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,138 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 12g, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 63 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 662,2471, theo thực tế: 662,2471

Ví dụ 206

Điều chế rac 2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N-[2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-axetamit



Trọng lượng phân tử=720,6940

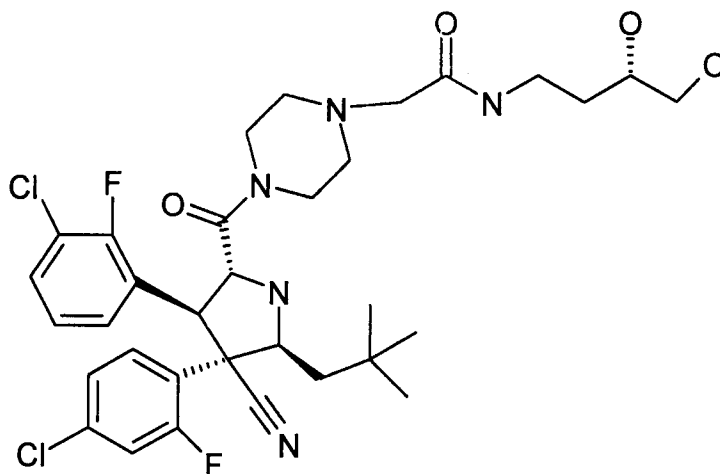
Công thức phân tử=C₃₆H₄₅Cl₂F₂N₅O₄

Thêm HATU (Aldrich, 86 mg, 0,23 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,06 mL, 0,34 mmol) và 2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etylamin (Được điều chế trước đó, 33 mg, 0,23 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-axetic (80 mg, 0,113 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC đảo pha (dung môi rửa giải, 40-90% ACN/Nước) để tạo ra chất rắn màu trắng. 27 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 720, theo thực tế: 720

Ví dụ 207

Điều chế rac 2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N-((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-axetamit



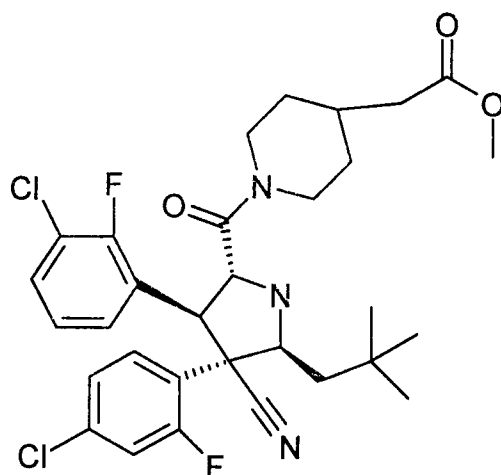
Trọng lượng phân tử=680,6286
Công thức phân tử=C₃₃H₄₁Cl₂F₂N₅O₄

Thêm HCl 4 M (2 mL) vào dung dịch đã khuấy chứa rac 2-{4-[(2R, 3S, 4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl - propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N-[2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3] dioxolan-4-yl)-etyl]-axetamit (32 mg, 0,0445 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô và phần còn lại được hoà tan in hỗn hợp của 1,4-dioxan và làm khô nhiệt độ thấp để tạo ra chất rắn màu trắng. 31 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 680, theo thực tế: 680.

Ví dụ 208

Điều chế metyl este của axit rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetic



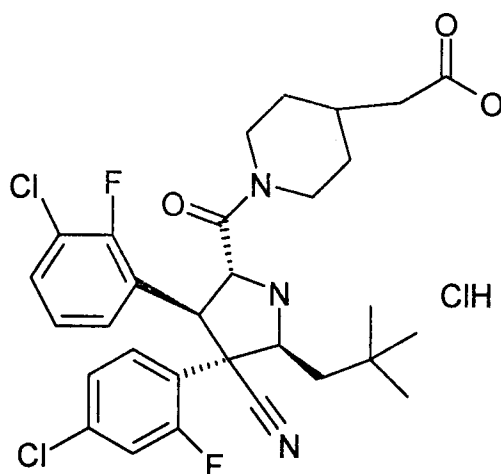
Trọng lượng phân tử=606,5457
 Công thức phân tử=C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

Thêm HATU (Aldrich, 500 mg, 1,3 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,35mL, 2.2 mmol) và metyl este của axit piperidin-4-yl-axetic (Oakwood, 205 mg, 1,3 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (581mg, 1 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 12g, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/ metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 586 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 606,2097, theo thực tế: 606,2096.

Ví dụ 209

Điều chế muối hydroclorua của axit rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetic



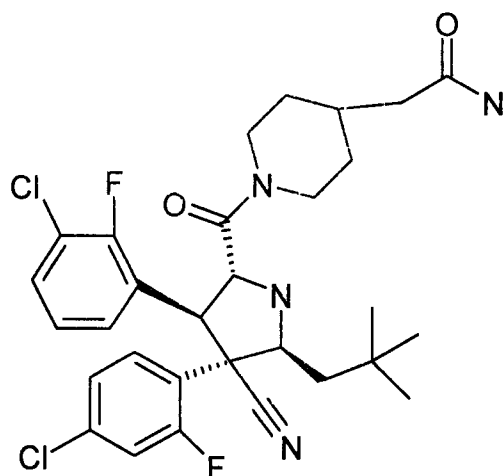
Trọng lượng phân tử=592,5186
 Công thức phân tử=C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₃O₃ HCl

Thêm LiOH.H₂O(Aldrich, 80 mg) trong 1 mL nước vào dung dịch đã khuấy chứa metyl este của axit rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetic (556 mg, 0,92 mmol) trong metanol (8 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được lọc và Phần dịch lọc được cô để loại bỏ metanol. Lốp nước được rửa bằng EtOAc (2x5 mL) và axit hoá bằng HCl 3N. Sau đó, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc(3x6 mL). Các chất chiết được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat và được cô để tạo ra chất rắn màu trắng. 649 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 592,1940, theo thực tế: 592,1939.

Ví dụ 210

Điều chế rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetamit



Trọng lượng phân tử=591,5339

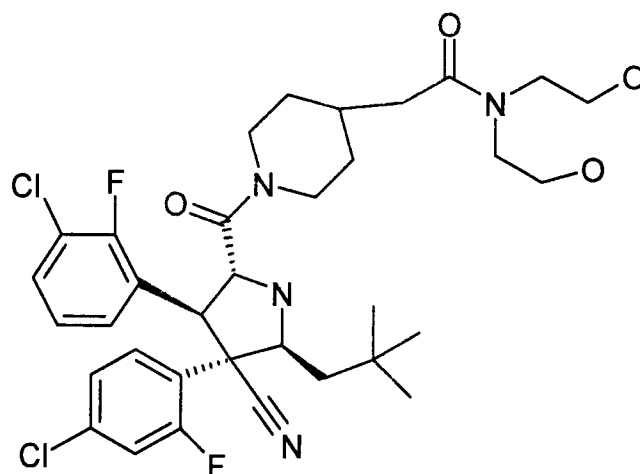
Công thức phân tử=C₃₀H₃₄Cl₂F₂N₄O₂

Thêm HATU (Aldrich, 79 mg, 0,21 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,145 mL, 0,83 mmol) và piperidin-4-yl-axetamit (Chembridge, 41 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,138 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó qua đêm sau khi bổ sung 3 mL DMF. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 12g, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 21 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 591,2100, theo thực tế: 591,2100

Ví dụ 211

Điều chế rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-N,N-bis-(2-hydroxy-etyl)-axetamit



Trọng lượng phân tử=679,6410

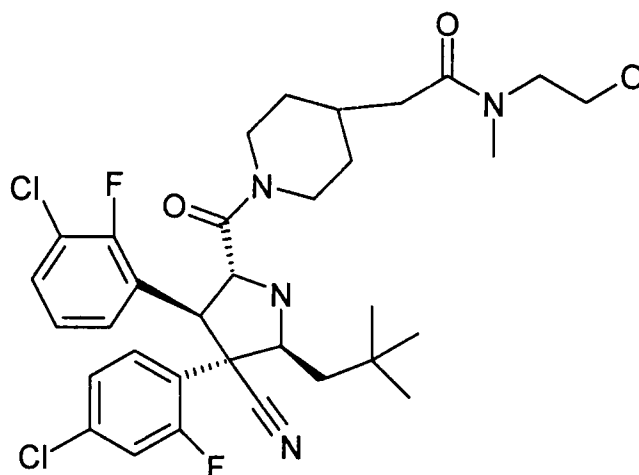
Công thức phân tử=C₃₄H₄₂Cl₂F₂N₄O₄

Thêm HATU (65 mg, 0,17 mmol) và DIPEA (80 uL, 0,339 mmol) tiếp theo là 2-(2-hydroxy-etylamin)-etanol (Across, 16 uL, 0,17 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa muối hydroclorua của axit rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetic (80 mg, 0,127 mmol) trong metylen clorua (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tối bằng nước và hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (3x10 mL) và các chất chiết được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sắc ký bằng HPLC đảo pha (axetonitril/nước, 25-85%) để tạo ra chất rắn màu trắng. 45 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 679, theo thực tế: 679.

Ví dụ 212

Điều chế rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo 2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-etyl)-N-metyl-axetamit



Trọng lượng phân tử=649,6146

Công thức phân tử=C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₄O₃

Thêm HATU (77 mg, 0,28 mmol) và DIPEA (94 μ L, 0,54mmol) tiếp theo là 2-hydroxy-etyl-metyl amin (Oakwood, 20mg, 0,27 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa muối hydroclorua của axit rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetic (80 mg, 0,127 mmol) trong metylen clorua (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng nước và hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (3x10 mL) và các chất chiết được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sắc ký bằng HPLC đảo pha (axetonitril/nước, 25-85%) để tạo ra chất rắn màu trắng. 46 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 649,2519, theo thực tế: 645,2518

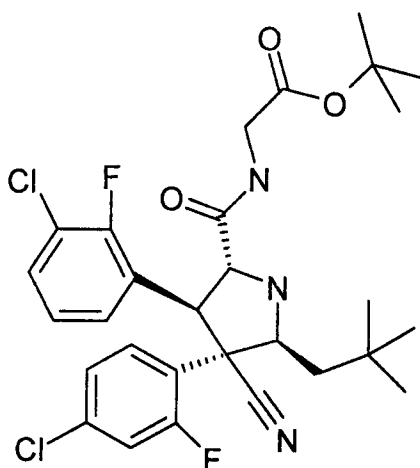
Ví dụ 213

Điều chế rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-propyl)-axetamit

Thêm HATU (77 mg, 0,28 mmol) và DIPEA (94 uL, 0,54mmol) tiếp theo là 2-hydroxy-2-metyl-etylamin (Aldrich, 20mg, 0,27 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa muối hydroclorua của axit rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetic (80 mg, 0,127 mmol) trong metylen clorua (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hers. Phản ứng được tôi bằng nước và hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (3x10 mL) và các chất chiết được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sắc ký bằng HPLC đảo pha (axetonitril/nước, 25-85%) để tạo ra chất rắn màu trắng. 48 mg.

Ví dụ 214

-430-



Trọng lượng phân tử=580,5075

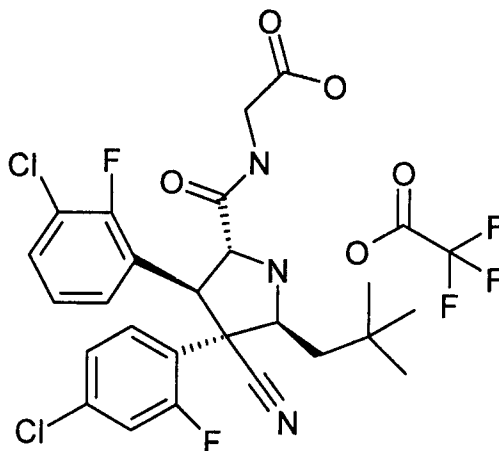
Công thức phân tử=C₂₉H₃₃Cl₂F₂N₃O₃

Thêm HATU (Aldrich, 422 mg, 1,11 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,5 mL) và 2-amino-t-butyl-axetat (Aldrich, 145 mg, 1,11 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (515 mg, 1,11 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40g, dung môi rửa giải, 30% EtOAc/hexan clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 510 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 579,1867, theo thực tế: 579,1866.

Ví dụ 215

Điều chế muối của axit triflo axetic cộng rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-axetic



Trọng lượng phân tử=524,3991, 144

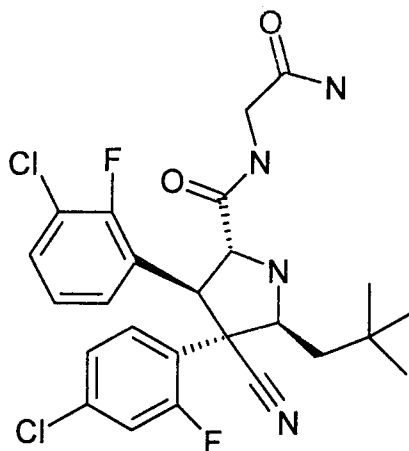
Công thức phân tử=C₂₅H₂₅Cl₂F₂N₃O₃ C₂HF₃O₂²⁻

Thêm TFA (3 mL) vào dung dịch đã khuấy chứa tert-butyl este của axit {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-axetic (500 mg) trong metylen clorua (7 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng. 508 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 524, theo thực tế: 524.

Ví dụ 216

Điều chế carbamoylmetyl-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=523,4144

Công thức phân tử=C₂₅H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

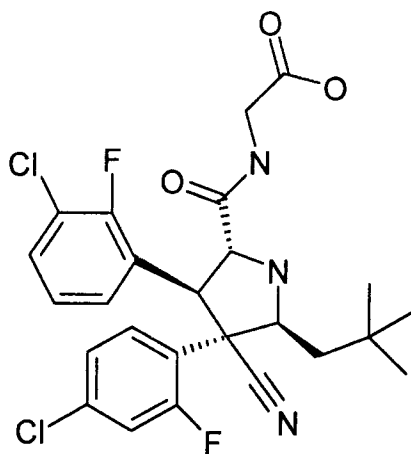
Thêm HATU (Aldrich, 95 mg, 0,25 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,5 mL) và amoniac 4N trong metanol (0,2 mL) vào dung dịch đã khuấy chứa muối của axit triflo axetic cộng rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-axetic (100 mg, 0,19 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (3X7 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40g, dung môi rửa giải, 50% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 34 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 523, theo thực tế: 523.

Ví dụ 217

Điều chế muối của axit triflo axetic cộng {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-axetic

21212



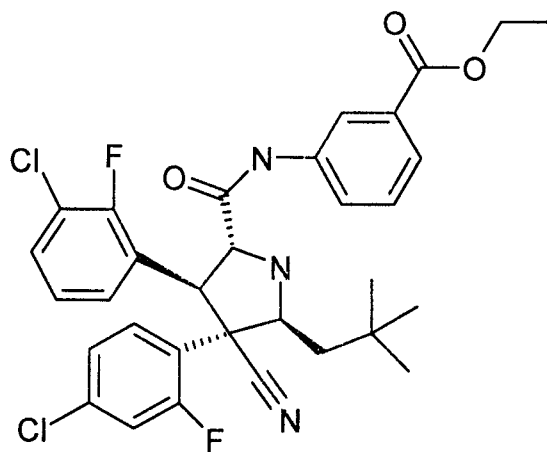
Trọng lượng phân tử=524,3991
 Công thức phân tử=C₂₅H₂₅Cl₂F₂N₃O₃

Muối của axit triflo axetic cộng rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-axetic được tách bằng thiết bị sfc (30% MeOH, 100 Bar, 30°C) tạo ra chất đồng phân đối ảnh mong muốn.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 524, theo thực tế: 524.

Ví dụ 218

Điều chế ethyl este của axit rac 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



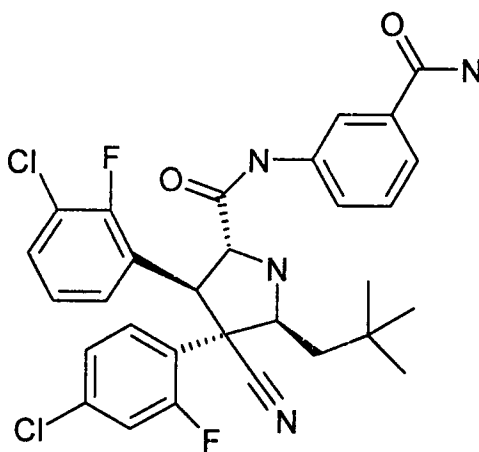
Trọng lượng phân tử=614,5250
 Công thức phân tử=C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmol) tiếp theo là DIPEA (90 μ L, 0,52 mmol) và etyl este của axit 3-aminobenzoic (Aldrich, 43 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,172 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tối bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (24g cột, dung môi rửa giải, 10% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 55 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 614,1784, theo thực tế: 614,1783

Ví dụ 219

Điều chế (3-carbamoyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=585,4861

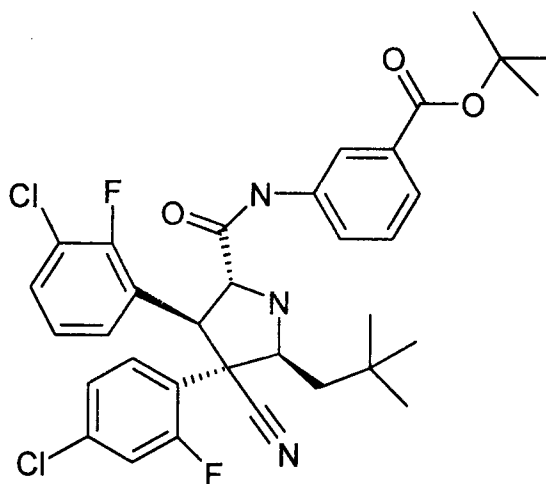
Công thức phân tử=C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmol) tiếp theo là DIPEA(90 uL, 0,52 mmol) và 3-amino benzoic acid (Oakwood, 35 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,172 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 24g, dung môi rửa giải, 30% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 58 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 585,1630, theo thực tế: 585,1629

Ví dụ 220

Điều chế tert-butyl este của axit rac 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



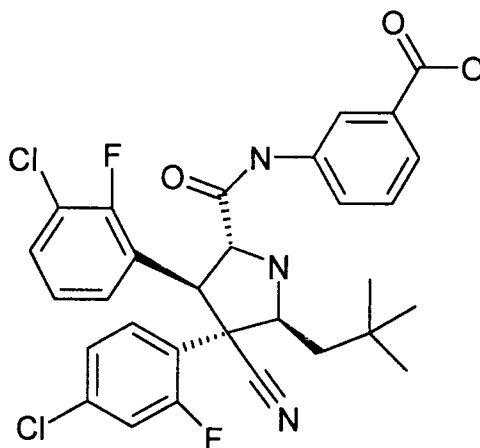
Trọng lượng phân tử=642,5792
 Công thức phân tử=C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmol) tiếp theo là DIPEA (90 μ L, 0,52 mmol) và t-butyl este của axit 3-amino benzoic (Aldrich, 50 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,172 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 24g, dung môi rửa giải, 5% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 80 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 642,2097, theo thực tế: 642,2101

Ví dụ 221

Điều chế axit rac 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



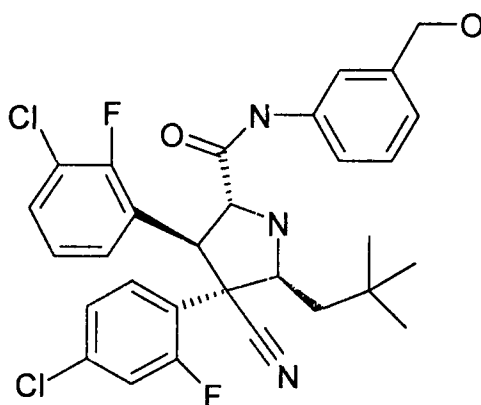
Trọng lượng phân tử=586,4708
 Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

t-butyl este của axit rac 3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic (20 mg, 0,031 mmol) được xử lý với 30% TFA/metylen clorua (10 mL) qua đêm. Việc loại bỏ dung môi và sấy khô nhiệt độ thấp phần còn lại để tạo ra bột màu trắng. 12 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 586,1471, theo thực tế: 586,1467

Ví dụ 222

Điều chế (3-hydroxymetyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



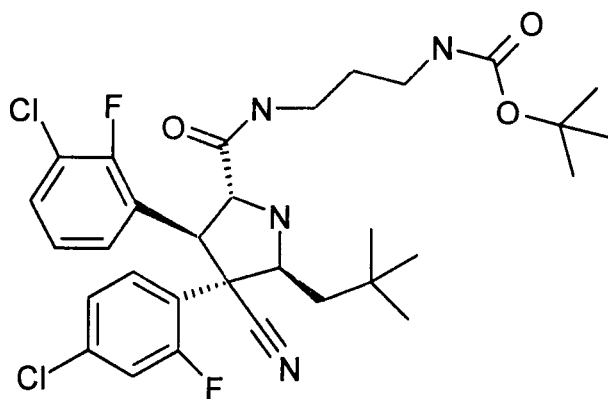
Trọng lượng phân tử=572,4873
 Công thức phân tử=C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₂

Thêm HATU (Aldrich, 104 mg, 0,27 mmol) tiếp theo là DIPEA (80 uL,) và rượu 3-amino benzylic (Aldrich, 80 uL) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,172 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế reverse phase HPLC (cột 24g, dung môi rửa giải, ACN/nước, 20-90) để tạo ra chất rắn màu trắng. 40 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 572,1678, theo thực tế: 572,1679

Ví dụ 223

Điều chế tert-butyl este của axit rac (3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-propyl)-carbamic



Trọng lượng phân tử=623,5763

Công thức phân tử=C₃₁H₃₈Cl₂F₂N₄O₃

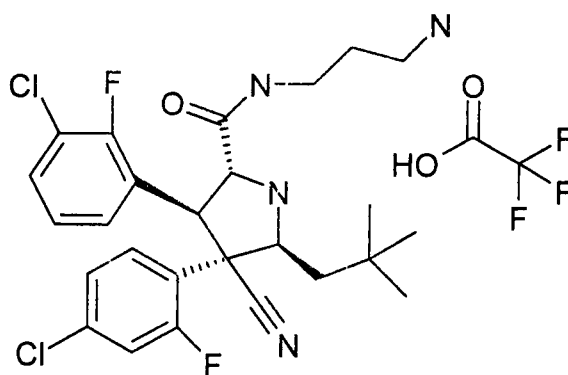
Thêm HATU (Aldrich, 662 mg, 1,74 mmol) tiếp theo là DIPEA (1,74 mmol) và tert-butyl este của axit (3-amino-propyl)-carbamic (Aldrich, 1,74 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (800 mg, 1,74 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 24g, dung môi rửa giải, EtOAc/hexan, 20%) để tạo ra chất rắn màu trắng. 810 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 623, theo thực tế: 623

Ví dụ 224

Điều chế (3-amino-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

21212



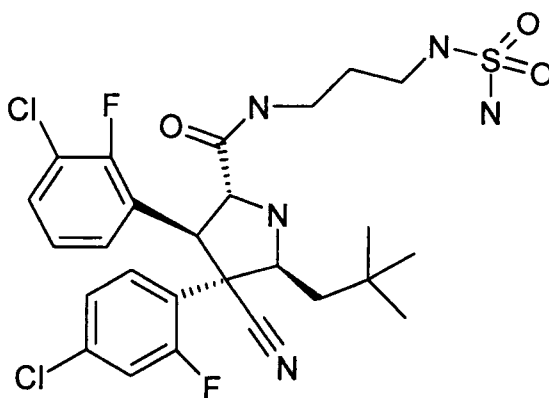
Trọng lượng phân tử=523,4580 114,0243
Công thức phân tử=C₂₆H₃₀Cl₂F₂N₄O. C₂HF₃O₂

Tert-butyl este của axit rac (3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-propyl)-carbamic (815 mg) được xử lý với 30% TFA/metylen clorua (10 mL) qua đêm. Việc loại bỏ dung môi và sấy khô nhiệt độ thấp phần còn lại để tạo ra bột màu trắng. 800 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 523, theo thực tế: 523

Ví dụ 225

Điều chế [3-(aminosulfonyl-amino)-propyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



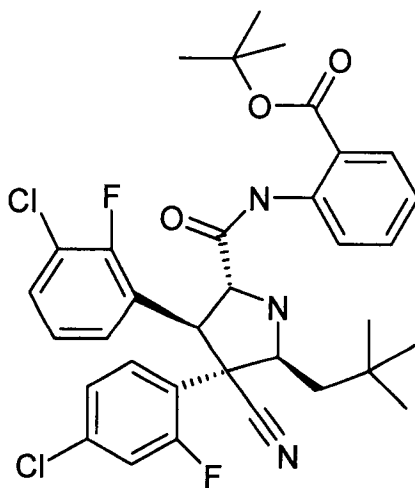
Trọng lượng phân tử=602,5355
Công thức phân tử=C₂₆H₃₁Cl₂F₂N₅O₃S

Thêm sulfamid (Aldrich, 62 mg) và kali cacbonat (50 mg) vào dung dịch đã khuấy chứa (3-amino-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100 mg) trong DMF (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 6 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần còn lại was portioned between EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sắc ký bằng thiết bị ISCO (70-100% EtOAc/ Các hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 25 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 602, theo thực tế: 602

Ví dụ 226

Điều chế tert-butyl este của axit rac 2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



Trọng lượng phân tử=642,5792

Công thức phân tử=C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

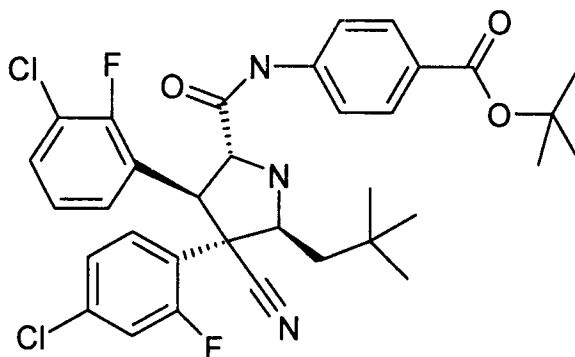
Thêm HATU (Aldrich, 157 mg, 0,41 mmol) tiếp theo là DIPEA (110 uL, 0,62 mmol) và t-butyl este của axit 2-amino benzoic (Aldrich, 80 mg, 0,41 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-

phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (120 mg, 0,21 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được thôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40g, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 71 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 642,2100, theo thực tế: 642,2009

Ví dụ 227

Điều chế tert-butyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



Trọng lượng phân tử=642,5792

Công thức phân tử=C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

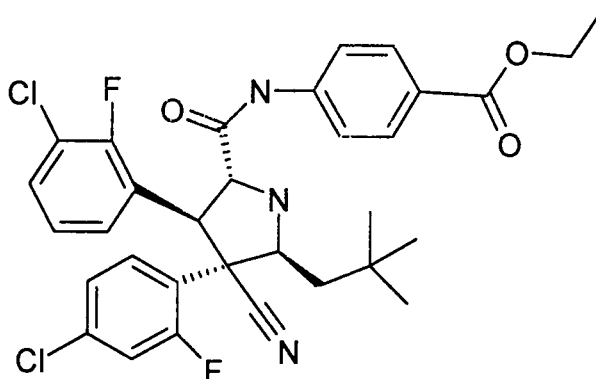
Thêm HATU (Aldrich, 157 mg, 0,41 mmol) tiếp theo là DIPEA (110 uL, 0,62 mmol) và t-butyl este của axit 4-amino benzoic (Aldrich, 80 mg, 0,41 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (120 mg, 0,21 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tối bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40g, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 55 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 642,2097, theo thực tế: 642,2100

Ví dụ 228

Điều chế etyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



Trọng lượng phân tử=612,5250

Công thức phân tử=C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

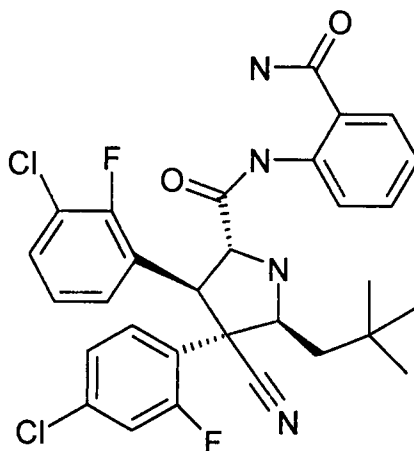
Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) tiếp theo là DIPEA(90 uL, 0,52 mmol) và etyl este của axit 4-amino benzoic (43 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tối bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng

magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40g, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 37 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 614,1784, theo thực tế: 614,1786

Ví dụ 229

Điều chế (2-carbamoyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=585,4861
Công thức phân tử=C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

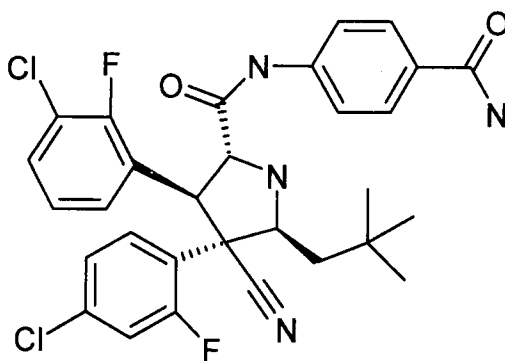
Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) tiếp theo là DIPEA (90 uL, 0,52 mmol) và 2-amino benzamit (Aldrich, 35 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tối bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị

ISCO (40g cột, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/hexan) tạo ra chất rắn màu trắng.
30 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 585,1630, theo thực tế:
585,1628

Ví dụ 230

Điều chế (4-carbamoyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



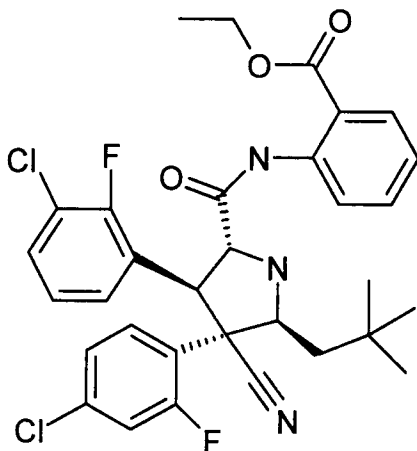
Trọng lượng phân tử=585,4861
Công thức phân tử=C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) tiếp theo là DIPEA(90 uL, 0,52 mmol) và 4-amino benzamit (Aldrich, 35 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (40g cột, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/hexan) tạo ra chất rắn màu trắng.
30 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 585, theo thực tế: 585

Ví dụ 231

Điều chế etyl este của axit rac 2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



Trọng lượng phân tử=614,5250

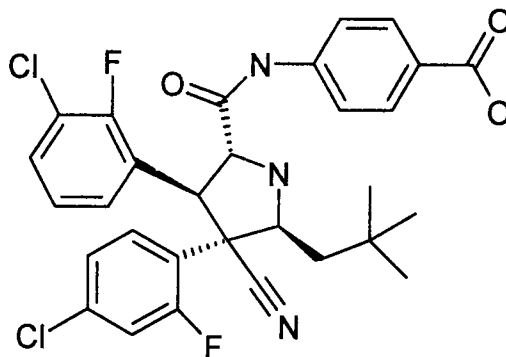
Công thức phân tử=C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) tiếp theo là DIPEA (90 uL, 0,52 mmol) và etyl este của axit 2-amino benzoic (Aldrich, 43 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic acid (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40g, dung môi rửa giải, 20% EtOAc/hexan) tạo ra chất rắn màu trắng. 13 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 614,1784, theo thực tế: 614,1787

Ví dụ 232

Điều chế axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



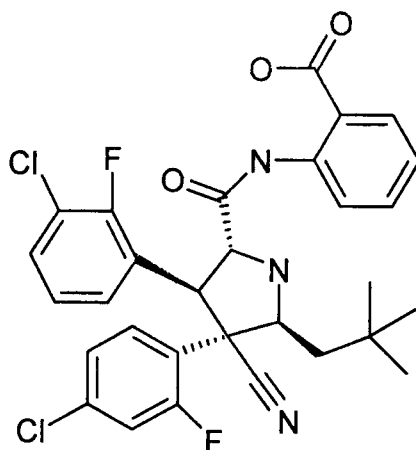
Trọng lượng phân tử=586,4708
Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

T-butyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic (35 mg, 0,031 mmol) được xử lý với 30% TFA/metylen clorua (10 mL) qua đêm. Việc loại bỏ dung môi và sấy khô nhiệt độ thấp phần còn lại tạo ra bột màu trắng. 31 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 586.1471, theo thực tế: 586,1470

Ví dụ 233

Điều chế axit rac 2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



Trọng lượng phân tử=586,4708

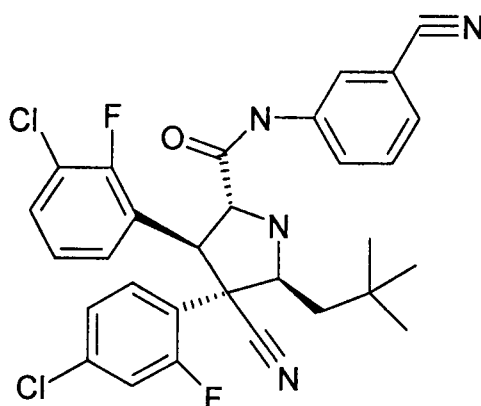
Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

T-butyl este của axit rac 2-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic (50 mg, 0,031 mmol) được xử lý với 30% TFA/metylen clorua (10 mL) qua đêm. Việc loại bỏ dung môi và sấy khô nhiệt độ thấp phần còn lại tạo ra bột màu trắng. 15 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 586,1471, theo thực tế: 586,1473

Ví dụ 234

Điều chế (3-xyano-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



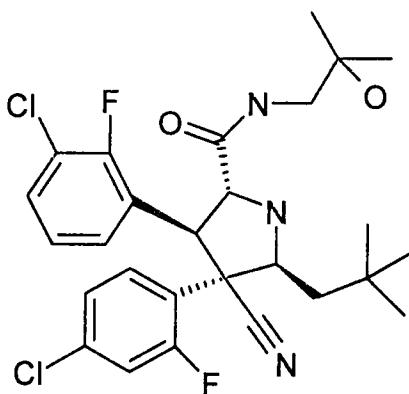
Trọng lượng phân tử=567,4707
 Công thức phân tử=C₃₀H₂₆Cl₂F₂N₄O

Thêm HATU (Aldrich, 247 mg, 0,65 mmol) tiếp theo là bằng cách bổ sung DIPEA (0,65 mmol) và 3-amino benzonitril (Aldrich, 77 mg, 0,65 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (250 mg, 0,54 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (40g cột, dung môi rửa giải, 35-50% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 84 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 567, theo thực tế: 567

Ví dụ 235

Điều chế (2-hydroxy-2-metyl-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



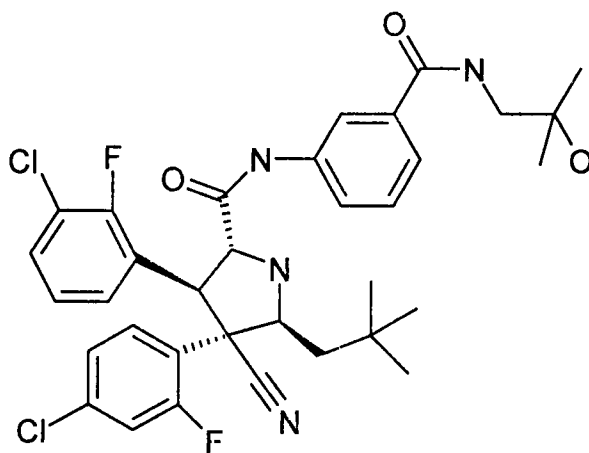
Trọng lượng phân tử=538,4698
 Công thức phân tử=C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₂

Thêm HATU (Aldrich, 105 mg, 0,28 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,34 mmol) và 2-hydroxy-2-metyl-propylamin (Matrix, 25 mg, 0,28 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,14 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40g, dung môi rửa giải, 35-50% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 50 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 538,1834, theo thực tế: 538,1834

Ví dụ 236

Điều chế 2-hydroxy-2-metyl-propyl este của axit rac 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



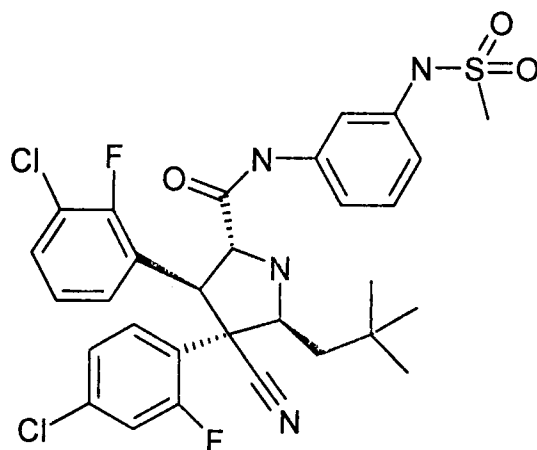
Trọng lượng phân tử=657,5938
 Công thức phân tử=C₃₄H₃₆Cl₂F₂N₄O₃

Thêm HATU (Aldrich, 104 mg, 0,27 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,41 mmol) và 2-hydroxy-2-metyl-propylamin (Matrix, 24 mg, 0,27 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac 3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino]-benzoic (80 mg, 0,14 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40g, dung môi rửa giải, 35-50% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 75 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 657,2206, theo thực tế: 657,2208

Ví dụ 237

Điều chế (3-metansulfonylamino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



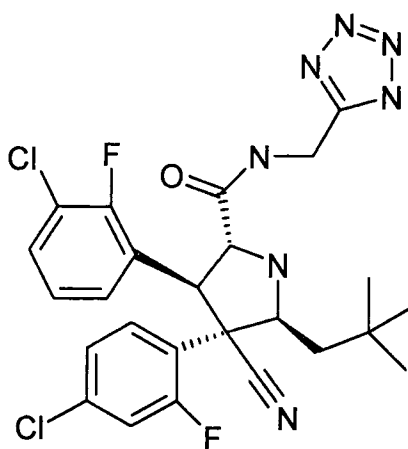
Trọng lượng phân tử=635,5654
 Công thức phân tử=C₃₀H₃₀Cl₂F₂N₄O₃S

Thêm HATU (Aldrich, 83 mg, 0,22 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,20 mL) và 3-aminophenyl-metansulfonamit (Aldrich, 0,25 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,22 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40g, dung môi rửa giải, 35-80% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 64 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 634, theo thực tế: 634

Ví dụ 238

Điều chế (1H-tetrazol-5-ylmetyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



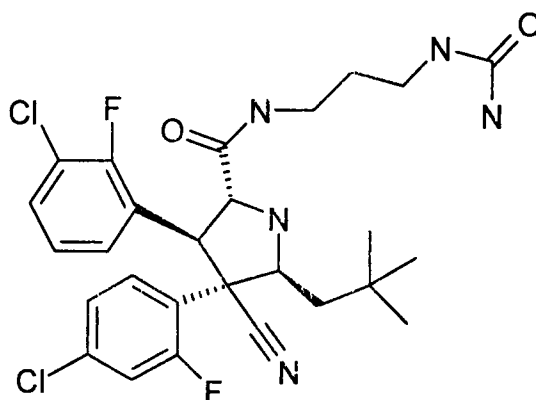
Trọng lượng phân tử=548,4271
 Công thức phân tử=C₂₅H₂₅Cl₂F₂N₇O

Thêm HATU (Aldrich, 83 mg, 0,22 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,20 mL) và 1H-tetrazol-5-yl-metylamin hydrobromua (Aldrich, 54 mg, 0,3 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,22 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Phản ứng được tối bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra chất rắn màu trắng. 47 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 548, theo thực tế: 548

Ví dụ 239

Điều chế rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-(3-uredo-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



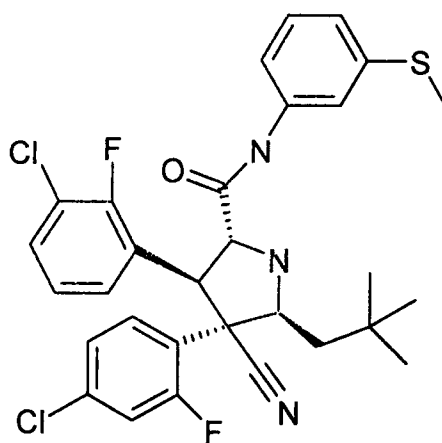
Trọng lượng phân tử=566,4832
 Công thức phân tử=C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₅O₂

Thêm N-trimetylsilyl isoxyanat (Aldrich, 0,13 mmol) và isopropyletylamin (Aldrich, 0,15 mL) vào dung dịch đã khuấy chứa (3-amino-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100 mg) trong DMF (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần còn lại được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sắc ký bằng thiết bị ISCO (4-9% MeOH/EtOAc) để tạo ra chất rắn màu trắng. 52 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 566, theo thực tế: 566

Ví dụ 240

Điều chế (3-metylsulfanyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



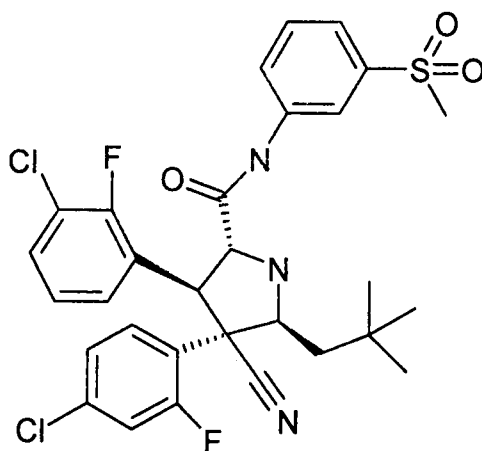
Trọng lượng phân tử=588,5519
 Công thức phân tử=C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃OS

Thêm HATU (Aldrich, 332 mg, 0,88 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,230 mL, 1,31 mmol) và 3-amino-phenyl metyl sulfua (Aldrich, 122 mg, 0,88 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (250 mg, 0,44 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 50g, dung môi rửa giải EtOAc/hexan, 5-10%) tạo ra chất rắn màu trắng. 178 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 588,1449, theo thực tế: 588,1450.

Ví dụ 241

Điều chế (3-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



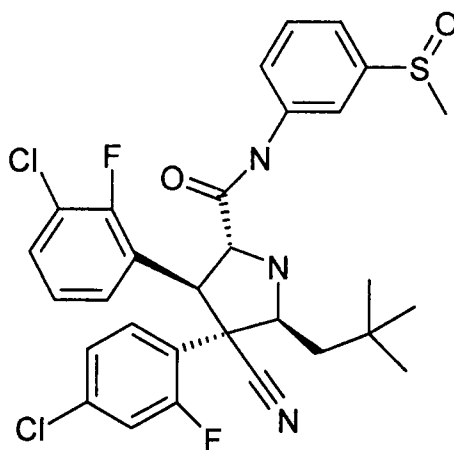
Trọng lượng phân tử=620,5507
 Công thức phân tử=C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

Thêm McPBA (Aldrich, 77%, 20,6 mg, 0,12 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (3-metylsulfanyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (32 mg, 0,0544 mmol) trong metylen clorua (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được tôi bằng dung dịch nước natri thiosulfat và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng 10% natri cacbonat (10 mL) và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được nạp lên cột silicagel (12g, 10% EtOAc/ metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 28 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 620,1348, theo thực tế: 620,1347

Ví dụ 242

Điều chế (3-metansulfinyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=604,5513

Công thức phân tử=C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₂S

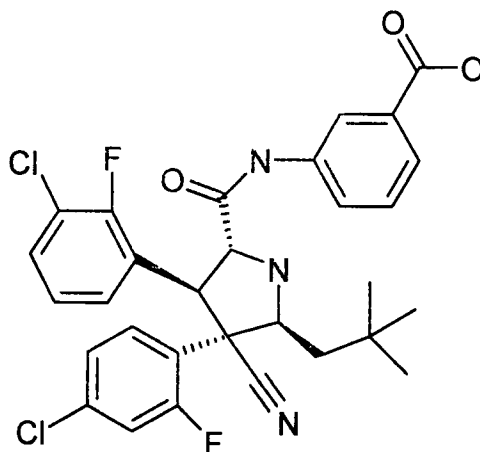
Thêm McPBA (Aldrich, 77%, 6 mg, 0,026 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (3-metylsulfanyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (12 mg, 0,02mmol) trong metylen clorua (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ. Phản ứng được tôi bằng dung dịch nước natri thiosulfat và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng 10% natri cacbonat (10 mL) và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được nạp lên cột silicagel (12g, 10% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 6 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)], 604,1399, theo thực tế: 604,1399

Cũng thu được 2 mg gồm (3-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic .

Ví dụ 243

Điều chế axit 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



Trọng lượng phân tử=586,4708

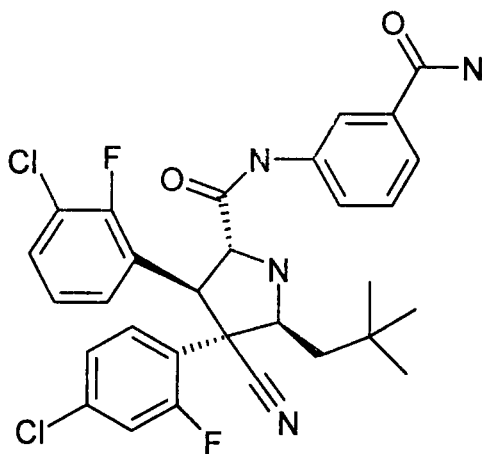
Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

T-butyl este của axit rac 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic (26 mg, 0,411 mmol) được xử lý với 50% TFA/metylen clorua (10 mL) qua đêm. Việc loại bỏ dung môi và sấy khô nhiệt độ thấp phần còn lại tạo ra bột màu trắng 250 mg. Chất rắn được hoà tan bằng hệ Berger SFC trên cột Whelk dưới 100 bar, 30°C, và 45% metanol để tạo ra hai đỉnh: Đỉnh 1, chất đồng phân đối ảnh không mong muốn, 78 mg; Đỉnh 2, 77 mg dưới dạng chất rắn màu trắng.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 586,1471, theo thực tế: 586,1467

Ví dụ 244

Điều chế (3-carbamoyl-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



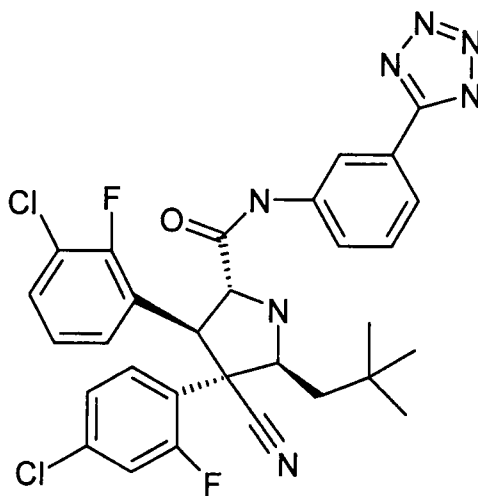
Trọng lượng phân tử=585,4861
 Công thức phân tử=C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmol) tiếp theo là DIPEA (90 μ L, 0,52 mmol) và 3-amino benzamit (Oakwood, 35 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,172 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (24g cột, dung môi rửa giải, 30% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng 58 mg. Chất rắn được hoà tan bằng hệ Berger SFC trên cột Whelk dưới 100 bar, 30°C, và 35% gồm metanol để tạo ra hai đỉnh: Đỉnh 1, chất đồng phân đối ảnh không mong muốn, 19 mg; Đỉnh 2, 21 mg dưới dạng chất rắn màu trắng.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 585,1630, theo thực tế: 585,1629

Ví dụ 245

Điều chế [3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2 -flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



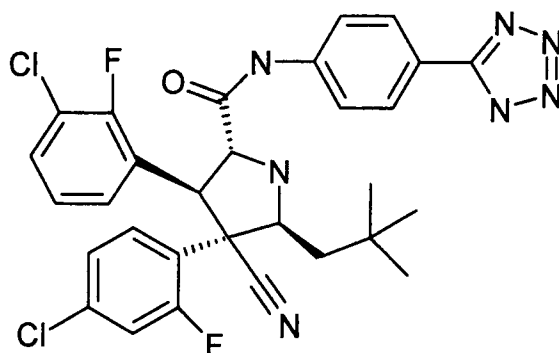
Trọng lượng phân tử=610,4988
Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

Thêm HATU (Aldrich, 130 mg, 0,344 mmol) tiếp theo là DIPEA (90 uL, 0,52 mmol) và 3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamin (Alfa, 55 mg, 0,344 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,172 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC đảo pha (cột 24g, dung môi rửa giải, 30% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu vàng. 21 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 610,1695, theo thực tế: 610,1698

Ví dụ 246

Điều chế [4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2 -flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



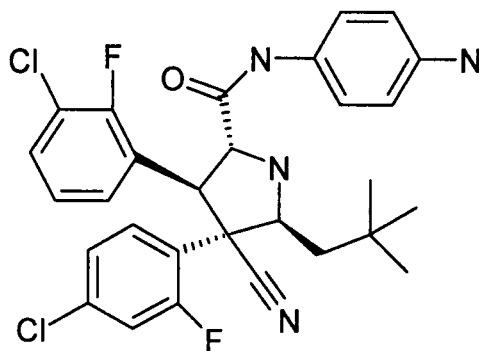
Trọng lượng phân tử=610,4988
Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

Thêm HATU (Aldrich, 130 mg, 0,344 mmol) tiếp theo là DIPEA (90 μ L, 0,52 mmol) và 4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamin (Alfa, 55 mg, 0,344 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,172 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC đảo pha (24g cột, dung môi rửa giải, 30% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu vàng. 21 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 610,1695, theo thực tế: 610,1696

Ví dụ 247

Điều chế (4-amino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=557,4755

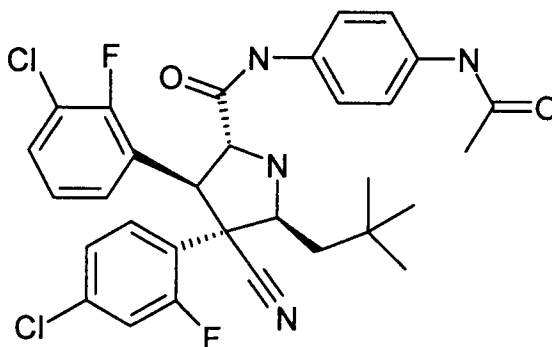
Công thức phân tử=C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O

Thêm HATU (Aldrich, 266 mg, 0,66 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,30 mL) và 4-amino-anilin (Aldrich, 143 mg, 1,32 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (300 mg, 0,66 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (24g cột, dung môi rửa giải, 40-85% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng màu trắng ngà. 298 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 557, theo thực tế: 557

Ví dụ 248

Điều chế (4-axetylamin-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



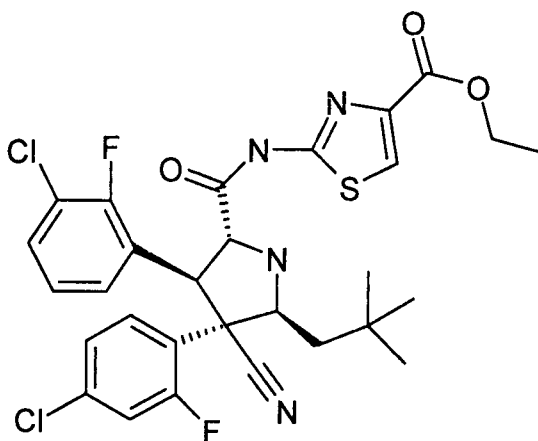
Trọng lượng phân tử=599,5132
Công thức phân tử=C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₄O₂

Thêm axetic anhydrit (0,072 mmol) ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là trietylamin (0,10 mL) vào dung dịch đã khuấy chứa (4-amino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (40 mg, 0,072 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở trong 1 giờ và sau đó sắc ký bằng thiết bị ISCO (12g, 40-85% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng 34 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 599, theo thực tế: 599

Ví dụ 249

Điều chế etyl este của axit rac 2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiazol-4-carboxylic



Trọng lượng phân tử=621,5383

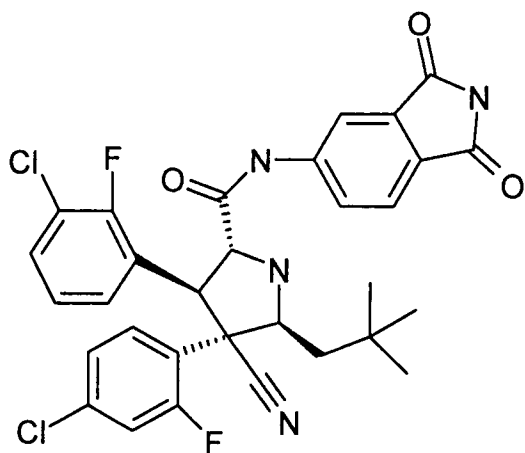
Công thức phân tử=C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₃S

Thêm HATU (Aldrich, 83 mg, 0,25 mmol), tiếp theo là DIPEA (100 uL) và etyl este của axit 2-amino-thiazol-4-carboxylic (Oakwood, 43 mg, 0,25 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,22 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 24g, dung môi rửa giải, 40-80% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn. 32 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 621, theo thực tế: 621

Ví dụ 250

Điều chế (1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



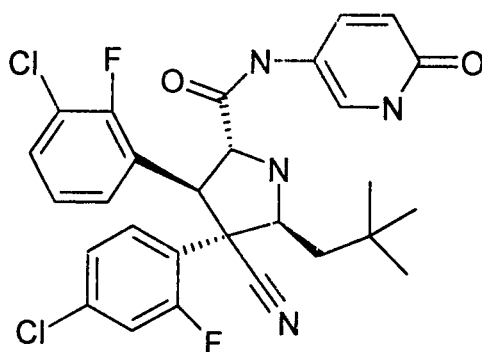
Trọng lượng phân tử=611,4807
 Công thức phân tử=C₃₁H₂₆Cl₂F₂N₄O₃

Thêm axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (110 mg, 0,24 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa thionyl clorua (2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thionyl clorua dư được loại bỏ và phần còn lại được hoà tan trong metylen clorua (5 mL) và 5-amino-isoindol-1,3-dion (Aldrich, 0,30 mmol) được bổ sung tiếp theo là trietylamin (0,2 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 24g, dung môi rửa giải, 40-80% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt. 10 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 611, theo thực tế: 611

Ví dụ 251

Điều chế (6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=559,4478
 Công thức phân tử=C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

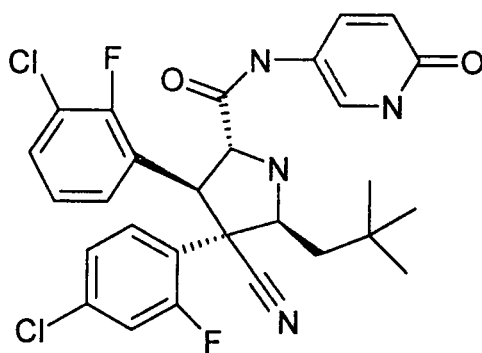
Thêm HATU (Aldrich, 166 mg, 0,50 mmol), tiếp theo là DIPEA (200 μ L) và 5-amino-2-pyridinon (Alfa, 97 mg, 0,88 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,44 mmol) trong metylen clorua (8 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (24g cột, dung môi rửa giải, 40-80% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn. 168 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 559, theo thực tế: 559

Ví dụ 252

Điều chế (6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

21212



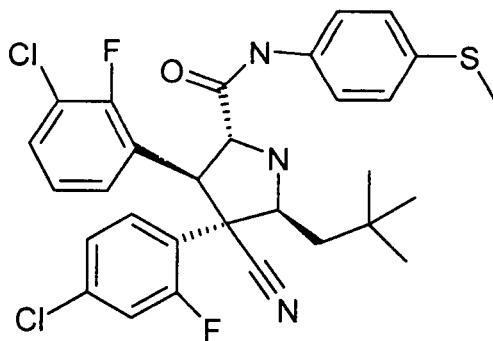
Trọng lượng phân tử=559,4478
Công thức phân tử=C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (168 mg) được hoà tan bằng máy Berger SFC dưới 100 bar, 30°C với 40% gồm metanol với tốc độ 2 mL/phút để tạo ra hai đỉnh riêng biệt. Đỉnh 1, 62 mg, đỉnh 2, 64 mg (mong muốn).

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 559, theo thực tế: 559

Ví dụ 253

Điều chế (4-metylsulfanyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



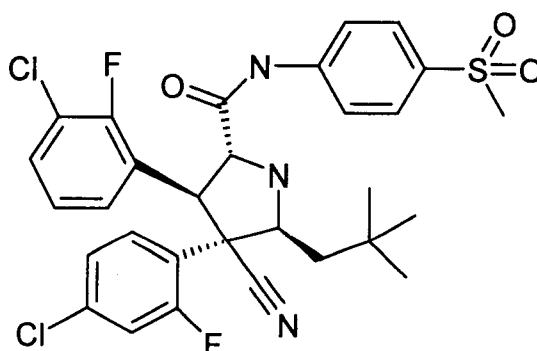
Trọng lượng phân tử=588,5519
Công thức phân tử=C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃OS

Thêm HATU (Aldrich, 332 mg, 0,88 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,230 mL, 1,31 mmol) và 4-amino-phenyl metyl sulfua (Aldrich, 122 mg, 0,88 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (250 mg, 0,44 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (50g cột, dung môi rửa giải EtOAc/hexan, 5-10%) để tạo ra chất rắn màu trắng. 135 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 588,1449, theo thực tế: 588,1452.

Ví dụ 254

Điều chế (4-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=620,5507
Công thức phân tử=C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

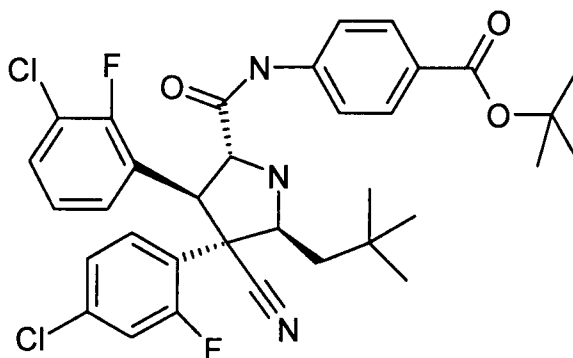
Thêm MCPBA (Aldrich, 77%, 32 mg, 0,187 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (3-metylsulfanyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-

2-carboxylic (41 mg, 0,085 mmol) trong metylen clorua (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được tối bằng dung dịch nước natri thiosulfat và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng 10% natri cacbonat (10 mL) và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được nạp lên cột silicagel (12g, 10% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 38 mg.

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán: $[(M+H)^+]$: 620,1348, theo thực tế: 620,1348

Ví dụ 255

Điều chế tert-butyl este của axit 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



Trọng lượng phân tử=642,5792

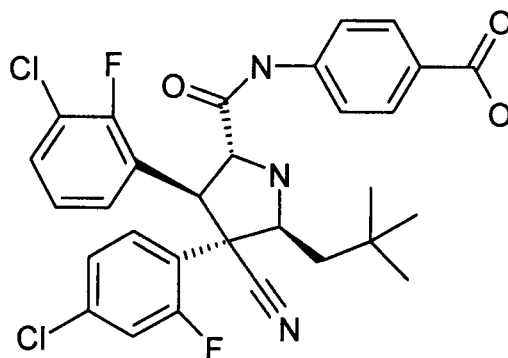
Công thức phân tử= $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

Tert-butyl este của axit 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic dạng raxemic (670 mg) được hoà tan trên hệ Berger SFC dưới điều kiện 30°C, 100 Bar, 20% MeOH trên cột O.D. để tạo ra hai đỉnh. Đỉnh 1, mong muốn, 267 mg, chất rắn màu trắng; Đỉnh 2, chất đồng phân đối ảnh khác, không mong muốn, 267 mg, chất rắn màu trắng;

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 42, theo thực tế: 642

Ví dụ 256

Điều chế axit 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



Trọng lượng phân tử=586,4708

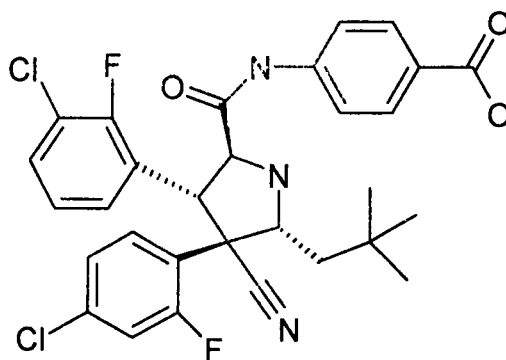
Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

t-butyl este của axit 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic (255 mg, 0,397 mmol) được xử lý với 50% TFA/metylen clorua (10 mL) qua đêm. Việc loại bỏ dung môi và xử lý phần còn lại bằng axetonitril và nước tạo ra chất rắn màu trắng sau khi lọc và làm khô. 236 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 586,1471, theo thực tế: 586,1467

Ví dụ 257

Điều chế axit 4-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



Trọng lượng phân tử=586,4708

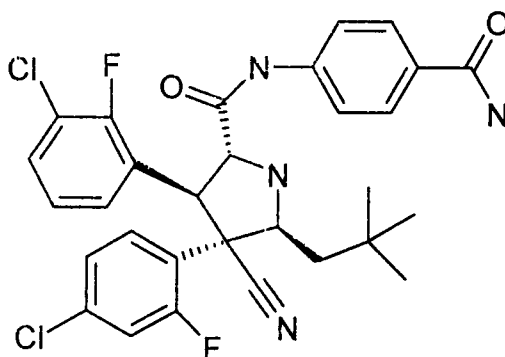
Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

t-butyl este của axit 4-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic (được tạo ra ở trên, 255 mg, 0,397 mmol) được xử lý với 50% TFA/metylen clorua (10 mL) qua đêm. Việc loại bỏ dung môi và xử lý phần còn lại bằng axetonitril và nước tạo ra chất rắn màu trắng sau khi lọc và làm khô. 239 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 586,1471, theo thực tế: 586,1467

Ví dụ 258

Điều chế (4-carbamoyl-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=585,4861
 Công thức phân tử=C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

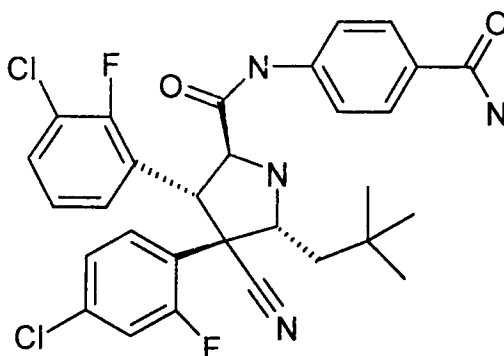
(4-carbamoyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (475 mg) được hoà tan bằng hệ Berger SFC dưới 30°C, 100 Bar, 35% MeOH trên cột O.D. để tạo ra hai đỉnh. Đỉnh 1, mong muốn, 38 mg chất rắn màu trắng; Đỉnh 2, không mong muốn, 38 mg chất rắn màu trắng;

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 585, theo thực tế: 585

Ví dụ 259

Điều chế (4-carbamoyl-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

21212



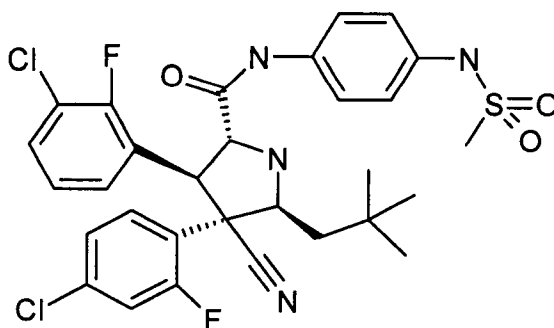
Trọng lượng phân tử=585,4861
Công thức phân tử=C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

Rac (4-carbamoyl-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (475 mg) được hoà tan bằng hệ Berger SFC dưới 30°C, 100 Bar, 35% MeOH trên cột O.D. để tạo ra hai đỉnh. Đỉnh 1, không mong muốn, 38 mg chất rắn màu trắng; Đỉnh 2, mong muốn, 38 mg chất rắn màu trắng;

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 585, theo thực tế: 585

Ví dụ 260

Điều chế (4-metansulfonylamino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



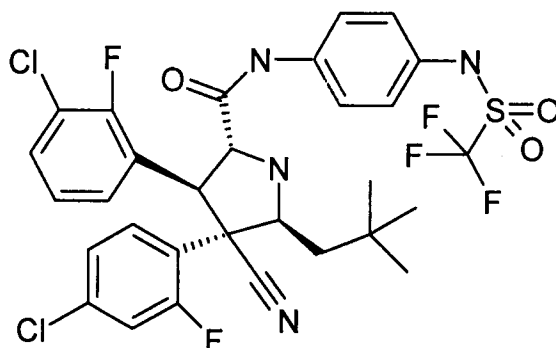
Trọng lượng phân tử=635,5654
Công thức phân tử=C₃₀H₃₀Cl₂F₂N₄O₃S

Thêm metansulfonic anhydrit (Aldrich, 0,072 mmol) ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là triethylamin (0,10 mL) vào dung dịch đã khuấy chứa (4-amino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (được tạo ra ở trên, 40 mg, 0,072 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở trong 1 giờ, và sau đó sắc ký bằng thiết bị ISCO (12g, 40-85% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 31 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 635, theo thực tế: 635

Ví dụ 261

Điều chế (4-triflo-metansulfonylamino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=689,5367

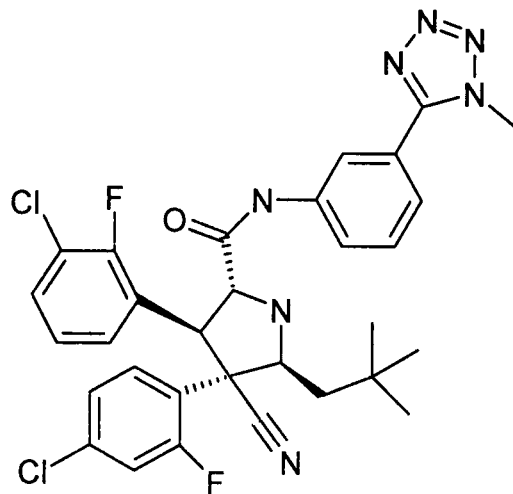
Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₅N₄O₃S

Thêm triflometansulfonic anhydrit (Aldrich, 0,15 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là triethylamin (0,10 mL) vào dung dịch đã khuấy chứa (4-amino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,15 mmol) trong metylen clorua (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở trong 1 giờ và sau đó sắc ký bằng thiết bị ISCO (12g, 40-85% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 64 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 689, theo thực tế: 689

Ví dụ 262

Điều chế [3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac
(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-
dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=624,5259

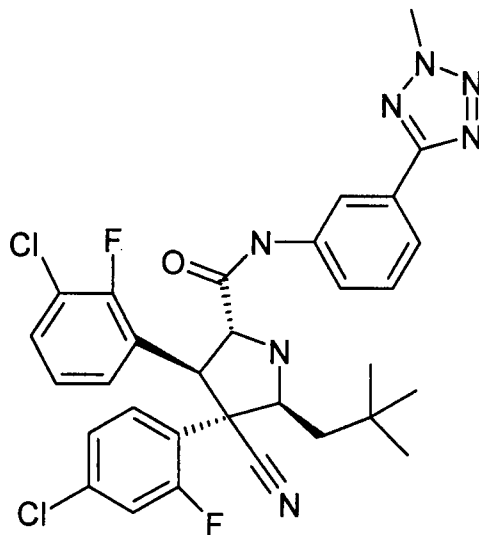
Công thức phân tử=C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

Thêm natri bicacbonat (84 mg, 1 mmol) và dimetyl sulfat (30 uL, 0,22 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-Clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic [3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit (44 mg, 0,172 mmol) trong axeton (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tạo huyền phù trong 3 mL gồm metylen clorua. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được nạp lên cột silicagel. Rửa giải bằng 35-70% EtOAc/hexan trên thiết bị ISCO tạo ra sản phẩm mong muốn (12 mg) và chất đồng phân vị trí (regioisomer) (26 mg).

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 624, theo thực tế: 624

Ví dụ 263

Điều chế [3-(2-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac
(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-
dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=624,5259
Công thức phân tử=C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

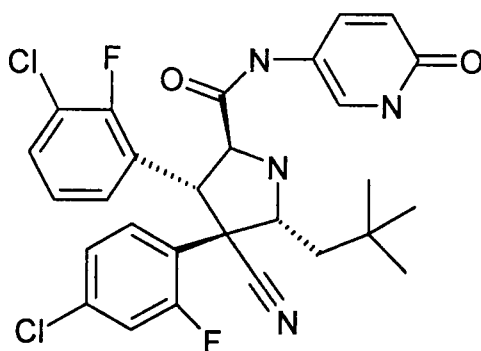
Thêm natri bicacbonat (84 mg, 1 mmol) và dimetyl sulfat (30 uL, 0,22 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-Clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (44 mg, 0,172 mmol) trong axeton (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tạo huyền phù trong 3 mL gồm metylen clorua. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được nạp lên cột silicagel. Rửa giải bằng 35-70% EtOAc/hexan bằng thiết bị ISCO tạo ra sản phẩm mong muốn (26 mg) và chất đồng phân vị trí (12 mg).

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 624, theo thực tế: 624

Ví dụ 264

Điều chế (6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

21212



Trọng lượng phân tử=614,5250

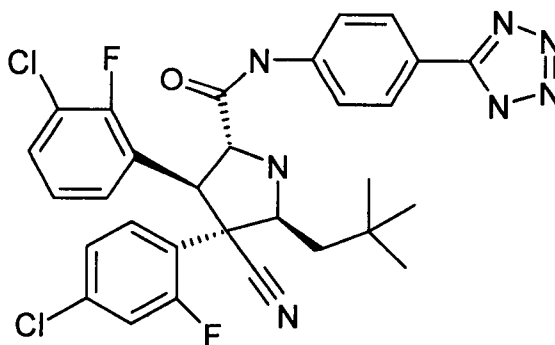
Công thức phân tử=C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (168 mg) được hoà tan bằng máy Berger SFC dưới 100 bar, 30°C với 40% gồm metanol với tốc độ 2 mL/phút để tạo ra hai đỉnh riêng biệt. Đỉnh 1, 62 mg (mong muốn), đỉnh 2, 64 mg (không mong muốn).

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 559, theo thực tế: 559

Ví dụ 265

Điều chế [4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=610,4988

Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

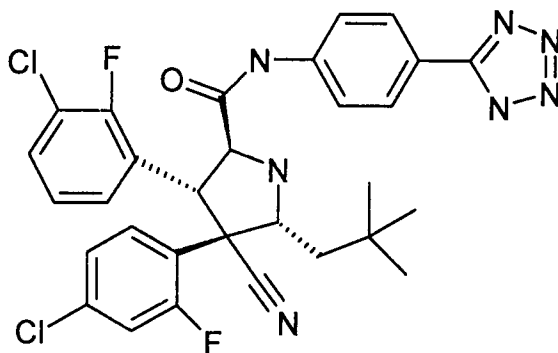
[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-

carboxylic (522 mg) được hoà tan bằng máy Berger SFC dưới 100 bar, 30°C với 35% gồm metanol trên cột O.D. tạo ra hai đỉnh riêng biệt. Đỉnh 1, 186 mg (mong muốn), đỉnh 2, 185 mg (không mong muốn).

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 610, theo thực tế: 610

Ví dụ 266

Điều chế [4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=610,4988

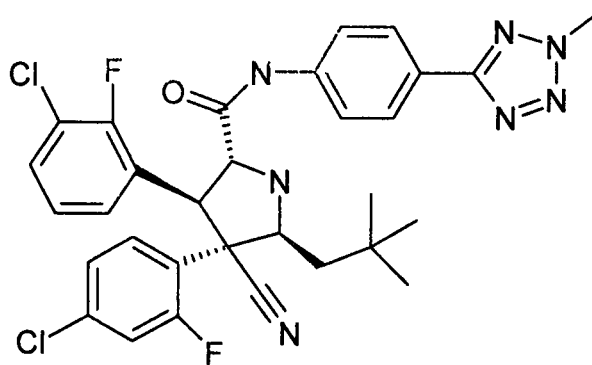
Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (522 mg) được hoà tan bằng máy Berger SFC dưới 1000 bar, 30°C với 35% gồm metanol trên cột O.D. tạo ra hai đỉnh riêng biệt. Đỉnh 1, 186 mg (không mong muốn), đỉnh 2, 185 mg (mong muốn).

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 610, theo thực tế: 610

Ví dụ 267

Điều chế [4-(2-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=624,5259

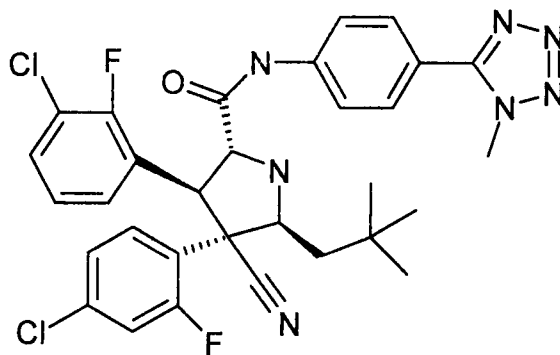
Công thức phân tử=C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

Thêm natri bicacbonat (45 mg, 0,6 mmol) và dimetyl sulfat (0,11 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa [4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-Clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (32 mg, 0,0524 mmol) trong axeton (5mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tạo huyền phù trong 3 mL gồm metylen clorua. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được nạp lên cột silicagel. Rửa giải bằng 35-70% EtOAc/hexan bằng thiết bị ISCO tạo ra sản phẩm mong muốn (18 mg) và chất đồng phân vị trí (3 mg).

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 624, theo thực tế: 624

Ví dụ 268

Điều chế [4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=624,5259

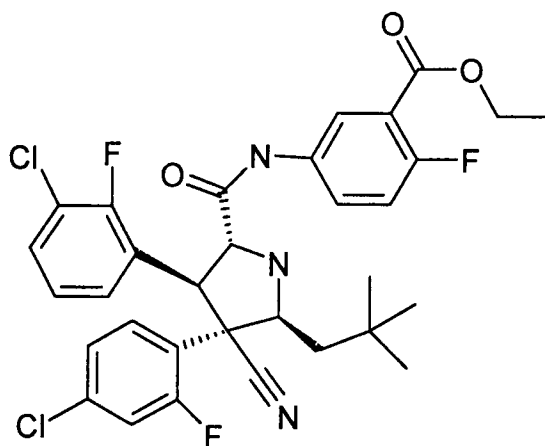
Công thức phân tử=C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

Thêm natri bicacbonat (45 mg, 0,6 mmol) và dimetyl sulfat (0,11 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa [4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-Clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (32 mg, 0,0524 mmol) trong axeton (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tạo huyền phù trong 3 mL gồm metylen clorua. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được nạp lên cột silicagel. Rửa giải bằng 35-70% EtOAc/hexan bằng thiết bị ISCO tạo ra sản phẩm mong muốn (3 mg) và chất đồng phân vị trí (18 mg).

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 624, theo thực tế: 624

Ví dụ 269

Điều chế etyl este của axit rac 5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-flo-benzoic



Trọng lượng phân tử=632,5154

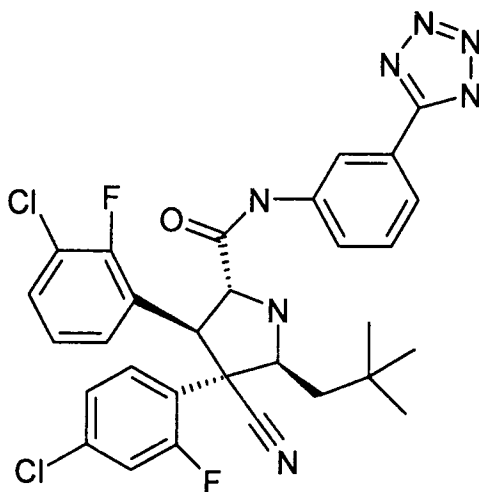
Công thức phân tử=C₃₂H₃₀Cl₂F₃N₃O₃

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol), tiếp theo là DIPEA (0,150 mL, 0,855 mmol) và etyl este của axit 5-amino-2-flu-benzoic (Oakwood, 63 mg, 0,34 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flu-phenyl)-4-(4-clo-2-flu-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 50g, dung môi rửa giải EtOAc/hexan, 5-20%) để tạo ra chất rắn màu trắng. 64 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 632, theo thực tế: 632

Ví dụ 270

Điều chế [3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flu-phenyl)-4-(4-clo-2-flu-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



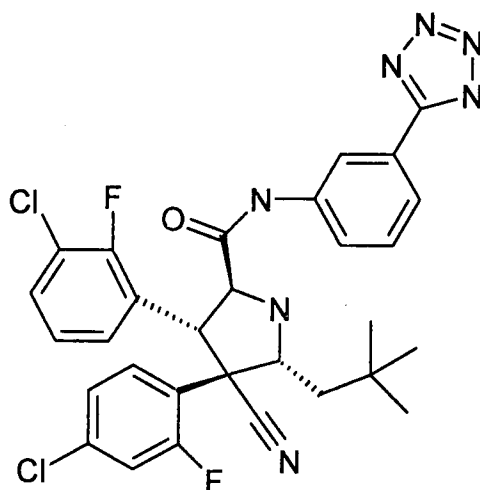
Trọng lượng phân tử=610,4988
 Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

[3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (690 mg) được hoà tan bằng máy Berger SFC dưới 100 bar, 30°C với 10% gồm metanol trên cột O.D. tạo ra hai đỉnh riêng biệt. Đỉnh 1, 256 mg (mong muốn), đỉnh 2, 186 mg (không mong muốn).

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 610, theo thực tế: 610

Ví dụ 271

Điều chế [3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



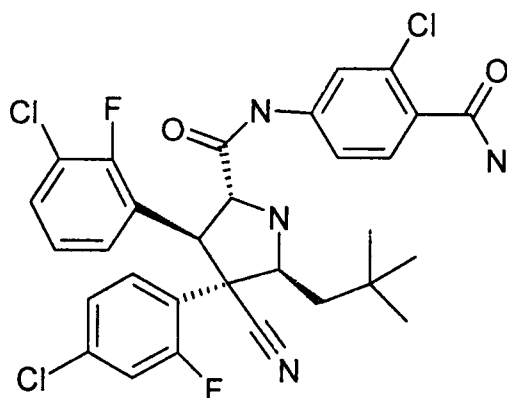
Trọng lượng phân tử=610,4988
 Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

[3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (690 mg) được hoà tan bằng máy Berger SFC dưới 100 bar, 30°C với 10% gồm metanol trên cột O.D. tạo ra hai đỉnh riêng biệt. Đỉnh 1, 256 mg (không mong muốn), đỉnh 2, 186 mg (mong muốn).

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 610, theo thực tế: 610

Ví dụ 272

Điều chế (4-carbamoyl-3-clo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



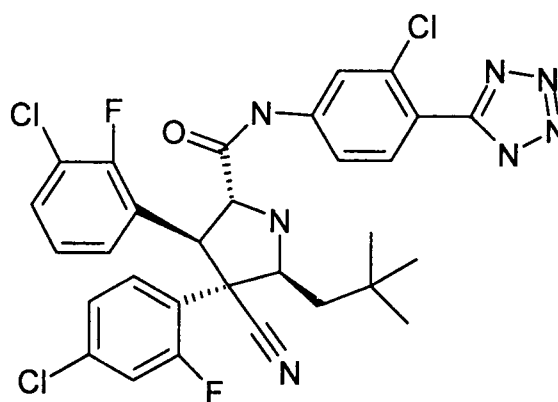
Trọng lượng phân tử=619,9311
 Công thức phân tử=C₃₀H₂₇Cl₃F₂N₄O₂

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol), tiếp theo là DIPEA (0,150 mL, 0,855 mmol) và 4-amino-2-clo-benzamit (Chembridge, 58 mg, 0,34 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra chất rắn màu trắng. 6 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 619, theo thực tế: 619

Ví dụ 273

Điều chế [3-clo-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=644,9438

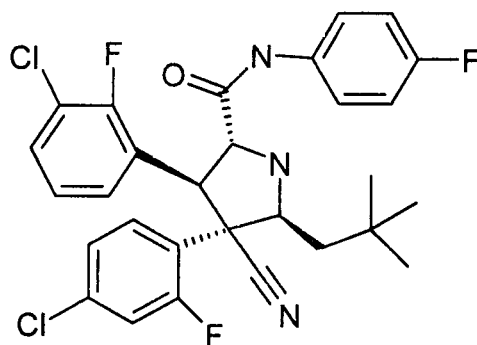
Công thức phân tử=C₃₀H₂₆Cl₃F₂N₇O

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol), tiếp theo là DIPEA (0,150 mL, 0,855 mmol) và 3-clo-4-(1H-tetrazol-5-yl) anilin (được tạo ra dưới đây, 67 mg, 0,34 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra chất rắn màu trắng. 52 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 644, theo thực tế: 644

Ví dụ 274

Điều chế (4-flo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



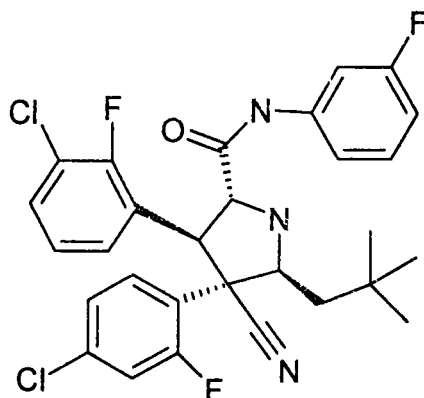
Trọng lượng phân tử=560,4513
 Công thức phân tử=C₂₉H₂₆Cl₂F₃N₃O

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,150 mL, 0,855 mmol) và 4-flo-anilin (Aldrich, 38 mg, 0,32 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (20 g cột, 0-10% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 67 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 560, theo thực tế: 560

Ví dụ 275

Điều chế (3-flo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



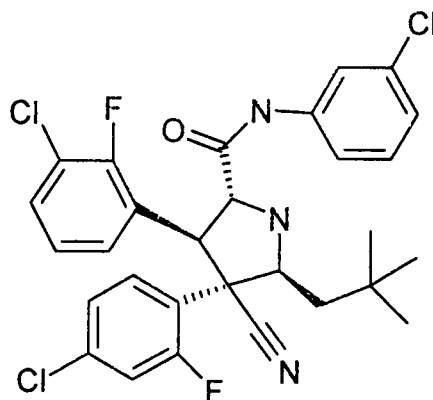
Trọng lượng phân tử=560,4513
 Công thức phân tử=C₂₉H₂₆Cl₂F₃N₃O

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol), tiếp theo là DIPEA (0,150 mL, 0,855 mmol) và 3-flo-anilin (Aldrich, 38 mg, 0,32 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được tối bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (20 g cột, 0-10% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 60 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 560, theo thực tế: 560

Ví dụ 276

Điều chế (3-clo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=576,9059

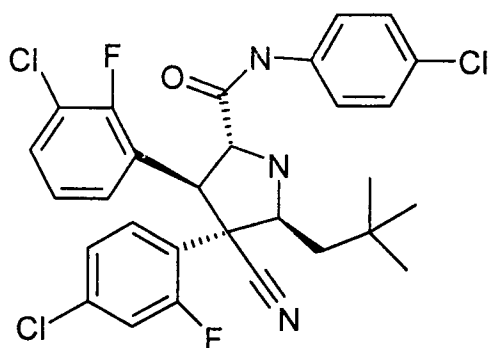
Công thức phân tử=C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,150 mL, 0,855 mmol) và 3-clo-anilin (Aldrich, 44 mg, 0,32 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được tối bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (20 g cột, 0-10% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 48 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 576, theo thực tế: 576

Ví dụ 277

Điều chế (4-clo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



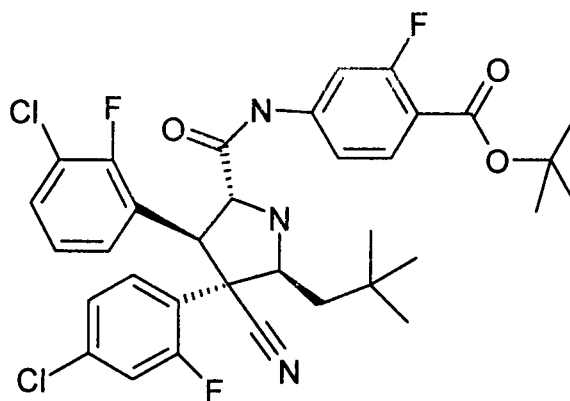
Trọng lượng phân tử=576,9059
 Công thức phân tử=C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

Thêm HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,150 mL, 0,855 mmol) và 4-clo-anilin (Aldrich, 44 mg, 0,32 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (20 g cột, 0-10% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 46 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 576, theo thực tế: 576

Ví dụ 278

Điều chế tert-butyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-flo-benzoic



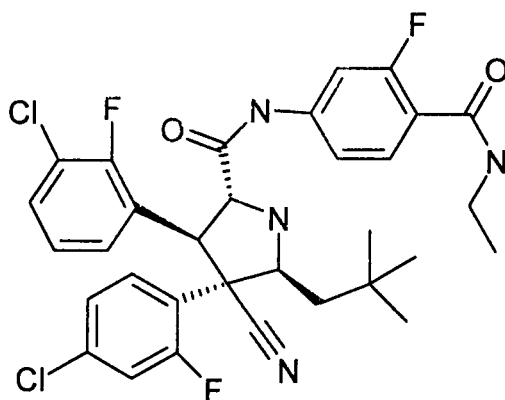
Trọng lượng phân tử=660,5696
 Công thức phân tử=C₃₄H₃₄Cl₂F₃N₃O₃

Thêm HATU (Aldrich, 147 mg, 0,39 mmol), tiếp theo là DIPEA (0,225 mL, 1,29 mmol) và t-butyl este của axit 4-amino-2-fluorobenzoic (Aldrich, 44 mg, 0,32 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethylpropyl)pyrrolidin-2-carboxylic (150 mg, 0.26 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5,5 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfate. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 0-15% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 19 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 660, theo thực tế: 660

Ví dụ 279

Điều chế (4-ethylcarbamoyl-3-fluorophenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethylpropyl)pyrrolidin-2-carboxylic



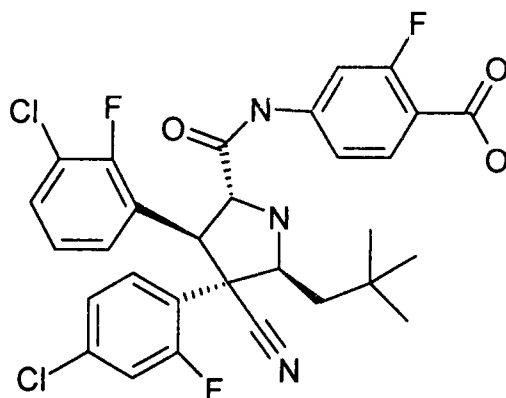
Trọng lượng phân tử=631,5307
 Công thức phân tử=C₃₂H₃₁Cl₂F₃N₄O₂

Thêm HATU (Aldrich, 147 mg, 0,39 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,225 mL, 1,29 mmol) và 4-amino-2-fluor-etyl-benzamit (được tạo ra bằng cách khử tiền chất nitro tương ứng, 56mg, 0,34 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (150 mg, 0,26 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 0-15% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 42 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 631, theo thực tế: 631

Ví dụ 280

Điều chế axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-flo-benzoic



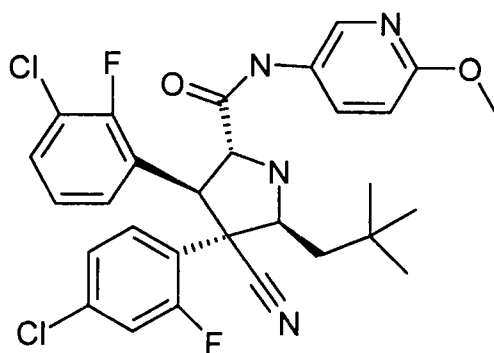
Trọng lượng phân tử=604,4612
 Công thức phân tử=C₃₀H₂₆Cl₂F₃N₃O₃

Tert-butyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-flo-benzoic (35 mg, 0,053 mmol) được xử lý với 50% TFA/metylen clorua (10 mL) qua đêm. Việc loại bỏ dung môi và xử lý phần còn lại bằng axetonitril và nước tạo ra chất rắn màu trắng sau khi lọc và nhuộm. 29 mg.

HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 604,1376, theo thực tế: 604,1376

Ví dụ 281

Điều chế (6-metoxypyridin-3-yl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



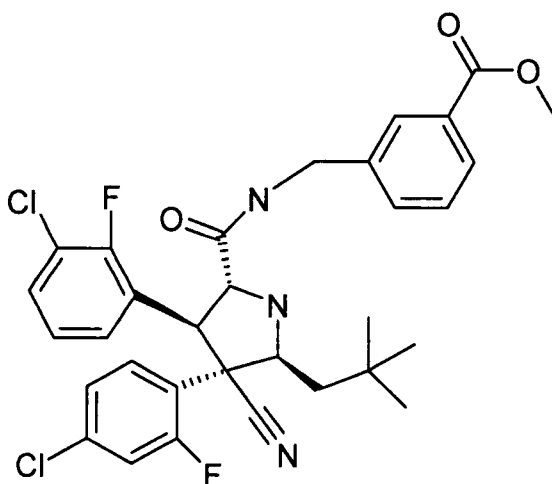
Trọng lượng phân tử=573,4749
 Công thức phân tử=C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

Thêm HATU (Aldrich, 118 mg, 0,31 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,15 mL, 0,86 mmol) và 3-amino-6-metoxypyridin (Aldrich, 43 mg, 0,34 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,217 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 0-5% MeOH/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 73 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 573,1630, theo thực tế: 573,1630

Ví dụ 281

Điều chế metyl este của axit rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxyl]-amino}-metyl)-benzoic



Trọng lượng phân tử=614,5250

Công thức phân tử=C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

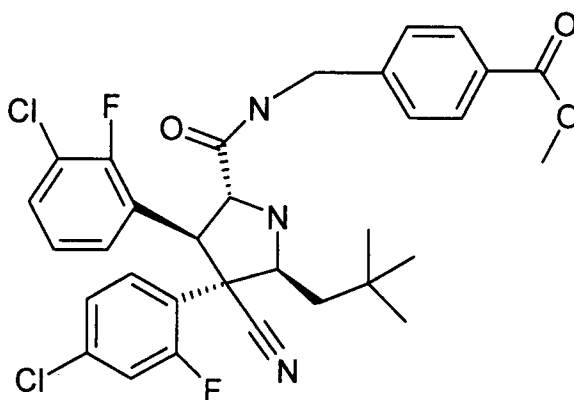
Thêm HATU (Aldrich, 177 mg, 0,46 mmol), tiếp theo là DIPEA (0,36 mL, 2,06 mmol) và muối metyl este hydroclorua của axit 3-aminometyl-benzoic

(Aldrich, 104 mg, 0,52 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (150 mg, 0,26 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 5-15% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 118 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 614, theo thực tế: 614

Ví dụ 282

Điều chế metyl este của axit rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic



Trọng lượng phân tử=614,5250

Công thức phân tử=C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

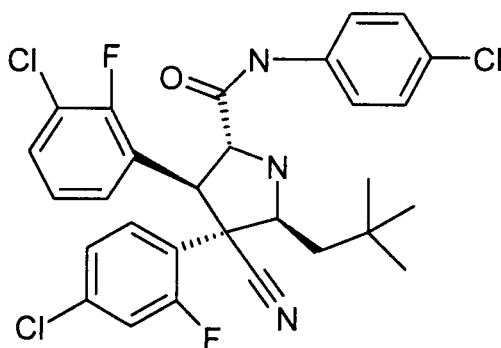
Thêm HATU (Aldrich, 177 mg, 0,46 mmol), tiếp theo là DIPEA (0,36 mL, 2,06 mmol) và muối metyl este hydroclorua của axit 4-aminometyl-benzoic (Aldrich, 104 mg, 0,52 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (150 mg, 0,26 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng

được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 5-15% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 119 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 614, theo thực tế: 614

Ví dụ 283

Điều chế (4-clo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



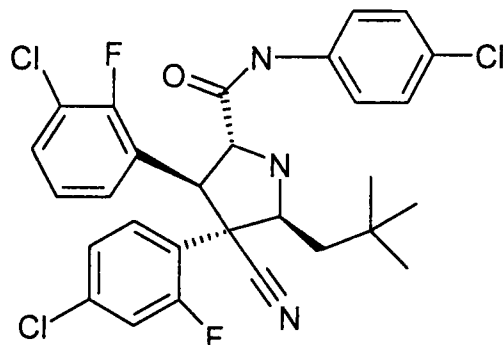
Trọng lượng phân tử=576,9059
Công thức phân tử=C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

Thêm HATU (Aldrich, 234 mg, 0,62 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,30 mL, 1,71 mmol) và 4-clo-anilin (Aldrich, 88 mg, 0,68 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,34 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 5-15% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 105 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 576, theo thực tế: 576

Ví dụ 284

Điều chế (4-clo-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



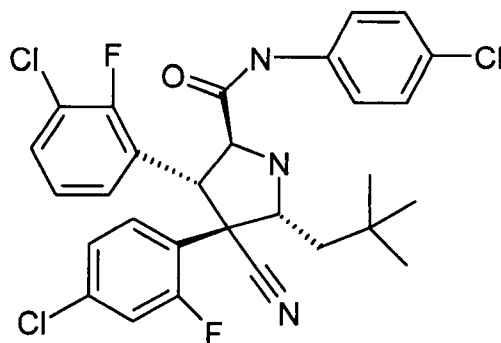
Trọng lượng phân tử=576,9059
Công thức phân tử=C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

(4-clo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (100mg) được tách bằng máy Berger SFC dưới 100 bar, 30°C, và 45% gồm MeOH qua cột Welk để tạo ra chất rắn màu trắng (đỉnh 2, 41 mg)

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 576, theo thực tế: 576

Ví dụ 285

Điều chế (4-clo-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



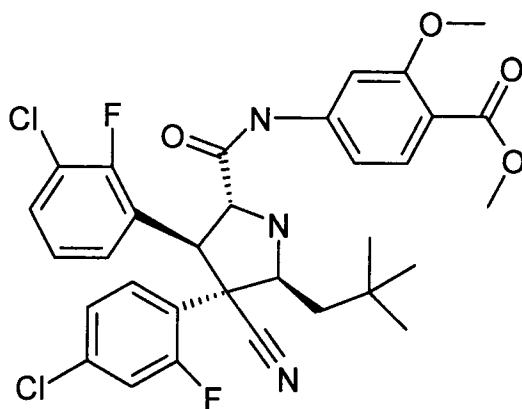
Trọng lượng phân tử=576,9059
Công thức phân tử=C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

(4-clo-phenyl)-amit của axit rac (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100mg) được tách bằng máy Berger SFC dưới 100 bar, 30°C, và 45% gồm MeOH qua cột Whelk để tạo ra chất rắn màu trắng (đỉnh 1, 40 mg)

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 576, theo thực tế: 576

Ví dụ 286

Điều chế methyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metoxi-benzoic



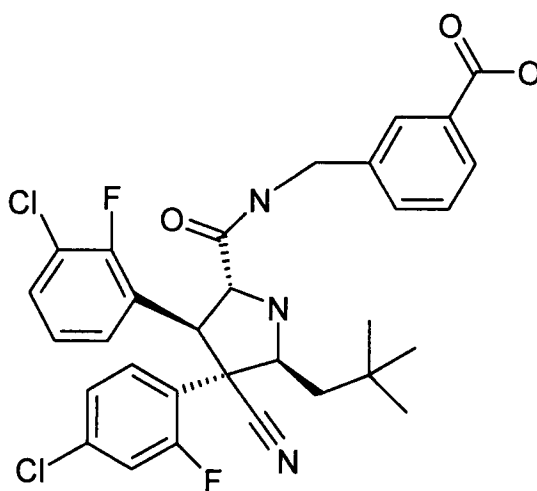
Trọng lượng phân tử=630,5244
Công thức phân tử=C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₄

Thêm HATU (Aldrich, 118 mg, 0,31 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,15 mL, 0,86 mmol) và axit 4-amino-2-metoxi-benzoic (Avocado, 62 mg, 0,34 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (100 mg, 0,17 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 5-15% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 29 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 630,1733, theo thực tế: 630,1732

Ví dụ 287

Điều chế axit rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic



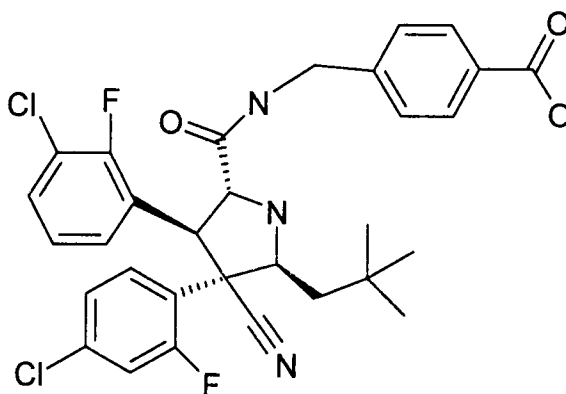
Trọng lượng phân tử=600,4979
Công thức phân tử=C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₃

Metyl este của axit rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4- (4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic (40 mg) được hoà tan trong MeOH (10 mL) với sự trợ giúp bằng cách gia nhiệt rất ít. Thêm NaOH (1N, 2 mL) vào dung dịch đã khuấy và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được xử lý với HCl 1 N để tạo ra hỗn hợp axit. Huyền phù màu trắng được chiết bằng EtOAc (3 x10 mL) và các chất chiết được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sấy khô nhiệt độ thấp để tạo ra bột màu trắng. 38 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 600, theo thực tế: 600

Ví dụ 288

Điều chế axit rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic



Trọng lượng phân tử=600,4979

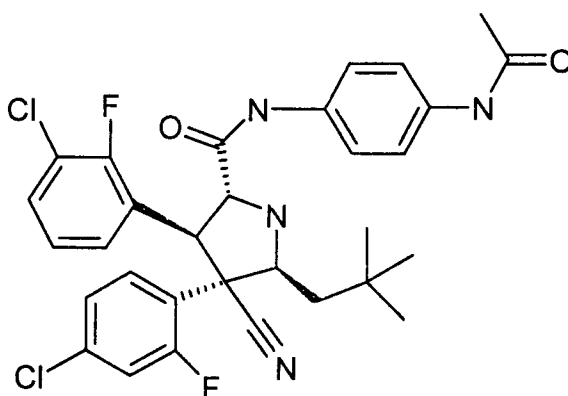
Công thức phân tử=C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₃

Metyl este của axit rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4- (4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic (40 mg) được hoà tan trong MeOH (10 mL) với sự trợ giúp bằng cách gia nhiệt rất ít. Thêm NaOH (1N, 2 mL) vào dung dịch đã khuấy và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được xử lý với HCl 1N để tạo ra hỗn hợp axit. Huyền phù màu trắng được chiết bằng EtOAc (3 x10 mL) và các chất chiết được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sấy khô nhiệt độ thấp để tạo ra bột màu trắng. 38 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 600, theo thực tế: 600

Ví dụ 289

Điều chế (4-axetyl-amino-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



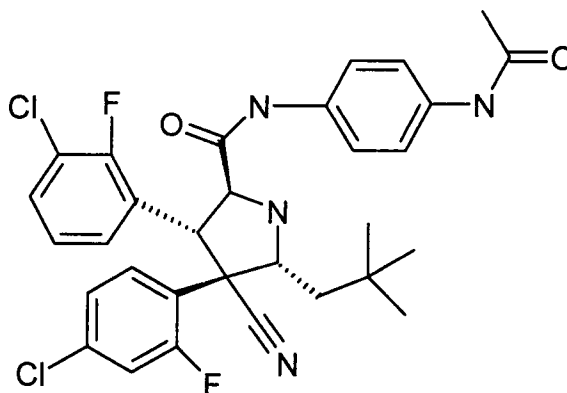
Trọng lượng phân tử=599,5132
 Công thức phân tử=C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₄O₂

(4-axetylamo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (360mg) được tách bằng máy Berger SFC dưới 100 bar, 30°C, và 45% gồm MeOH qua cột OJ để tạo ra chất rắn màu trắng (đỉnh 1, 103 mg)

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 599, theo thực tế: 599

Ví dụ 290

Điều chế (4-axetylamo-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



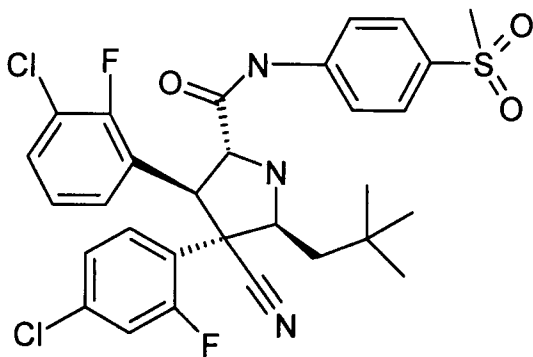
Trọng lượng phân tử=599,5132
 Công thức phân tử=C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₄O₂

(4-axetylaminophenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (360mg) được tách bằng máy Berger SFC dưới 100 bar, 30°C, và 45% gồm MeOH qua cột OJ để tạo ra chất rắn màu trắng (đỉnh 2, 100 mg)

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 599, theo thực tế: 599

Ví dụ 291

Điều chế (4-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=620,5507

Công thức phân tử=C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

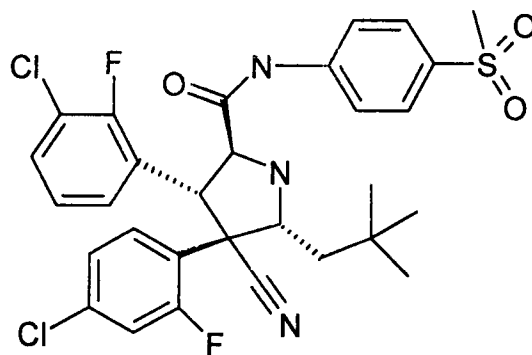
(4-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (165mg) được tách bằng máy Berger SFC dưới 100 bar, 30°C, và 20% gồm MeOH để tạo ra chất rắn màu trắng (đỉnh 1, 90 mg)

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 620, theo thực tế: 620

Ví dụ 292

Điều chế (4-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

21212



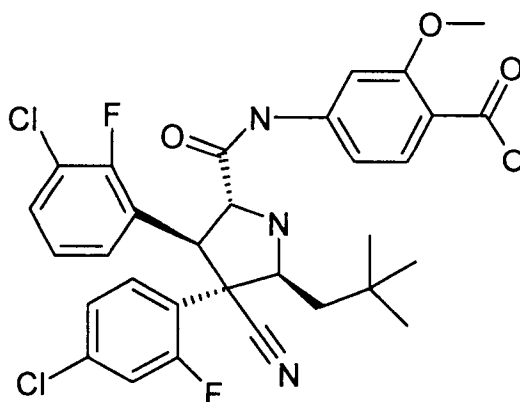
Trọng lượng phân tử=620,5507
Công thức phân tử=C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

(4-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (165mg) được tách bằng máy Berger SFC dưới 100 bar, 30°C, và 20% gồm MeOH để tạo ra chất rắn màu trắng (đỉnh 2, 90 mg)

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 620, theo thực tế: 620

Ví dụ 293

Điều chế axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metoxy-benzoic



Trọng lượng phân tử=616,4973
Công thức phân tử=C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₄

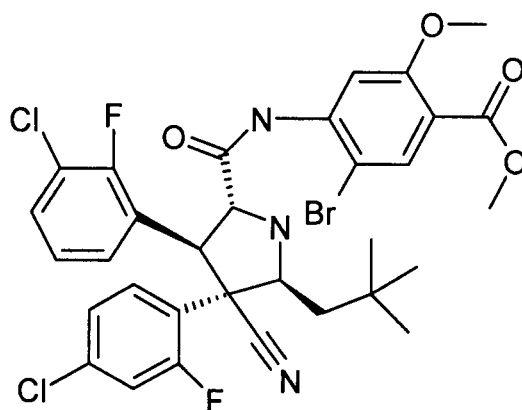
Este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-

metoxy-benzoic (40 mg) được hoà tan trong MeOH (10 mL) với sự trợ giúp bằng cách gia nhiệt rất ít. Thêm NaOH (1N, 2 mL) vào dung dịch đã khuấy và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở 50°C. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được xử lý với HCl 1N để tạo ra hỗn hợp axit. Huyền phù màu trắng được chiết bằng EtOAc (3 x10 mL) và các chất chiết được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sấy khô nhiệt độ thấp để tạo ra bột màu trắng. 27 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 616, theo thực tế: 616

Ví dụ 294

Điều chế methyl este của axit rac 5-brom-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metoxo-benzoic



Trọng lượng phân tử=709,4204

Công thức phân tử=C₃₂H₃₀BrCl₂F₂N₃O₄

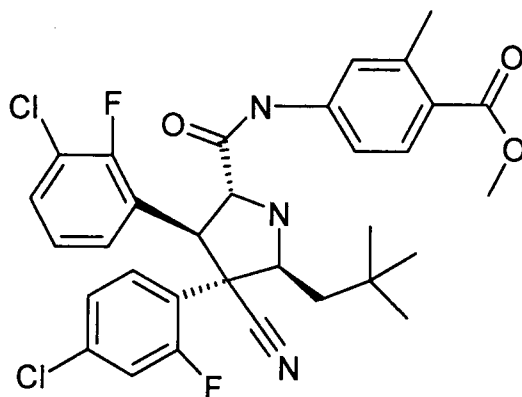
Thêm HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,30 mL, 1,72 mmol) và axit 4-amino-5-brom-2-metoxo-benzoic (Aldrich, 179 mg, 0,69 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,34 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết

được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 5-15% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 7,3 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 709, theo thực tế: 709

Ví dụ 295

Điều chế methyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metyl-benzoic



Trọng lượng phân tử=614,5250

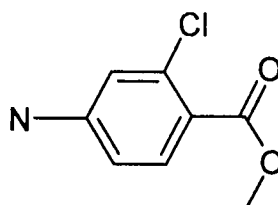
Công thức phân tử=C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

Thêm HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,30 mL, 1,72 mmol) và axit 4-amino-2-metyl-benzoic (Aldrich, 114 mg, 0,69 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,34 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tối bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 5-15% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 102 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 614, theo thực tế: 614

Ví dụ 296

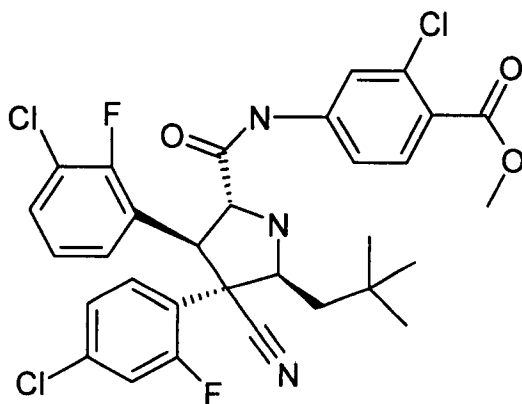
Điều chế methyl este của axit 4-amino-2-clobenzoic



Dung dịch chứa methyl este của axit 4-nitro-2-clobenzoic (Aldrich, 700 mg, 3,24 mmol) trong etyl axetat (50 mL) được xử lý với 10% Pd/C (50 mg) và hydro hoá ở 1 atm (101,325 kPa) trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và được cô để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt, chất rắn màu vàng nhạt này được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

Ví dụ 297

Điều chế methyl este của axit rac 2-Clo-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



Trọng lượng phân tử=634,9429
Công thức phân tử=C₃₁H₂₈Cl₃F₂N₃O₃

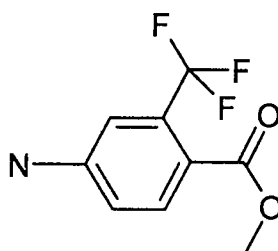
Thêm HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,30 mL, 1,72 mmol) và axit 4-amino-2-clo-benzoic (được tạo ra ở trên, 128 mg, 0,69 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-

phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,34 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 5-15% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 74 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 634, theo thực tế: 634

Ví dụ 298

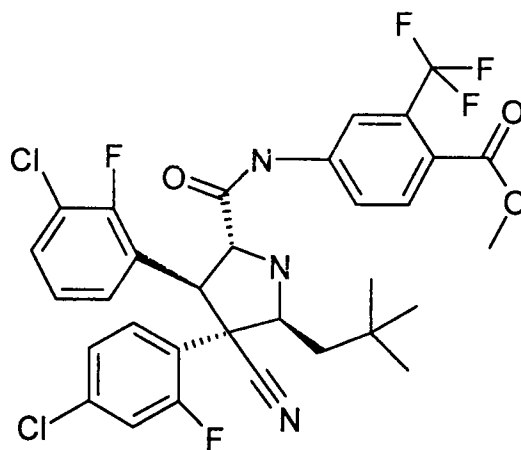
Điều chế metyl este của axit 4-amino-2-triflometyl benzoic



Dung dịch chứa metyl este của axit 4-nitro-2-triflometyl benzoic (Aldrich, 700 mg, 3,24 mmol) trong etyl axetat (50 mL) được xử lý với 10% Pd/C (50 mg) và hydro hoá ở 1 atm (101, 325 kPa) trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và được cô để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt, chất rắn màu vàng nhạt này được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

Ví dụ 299

Điều chế metyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-triflometyl-benzoic



Trọng lượng phân tử=668,4963

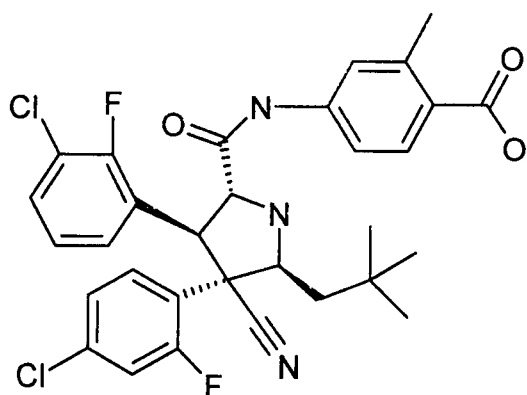
Công thức phân tử=C₃₂H₂₈Cl₂F₅N₃O₃

Thêm HATU (Aldrich, 195 mg, 0,54 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,25 mL, 1,425 mmol) và axit 4-amino-2-triflometyl-benzoic (được tạo ra ở trên, 125 mg, 0,57 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (166 mg, 0,29 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 5-15% EtOAc/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 40 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 668, theo thực tế: 668

Ví dụ 300

Điều chế axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metyl-benzoic



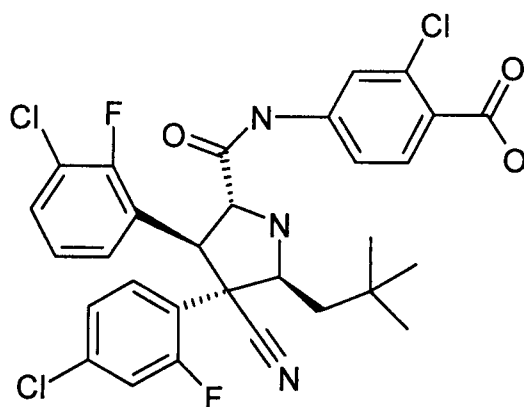
Trọng lượng phân tử=600,4979
 Công thức phân tử=C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₃

Metyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metyl-benzoic (82 mg) được hoà tan trong MeOH (10 mL) với sự hỗ trợ của việc gia nhiệt nhẹ. Thêm NaOH (1N, 2 mL) vào dung dịch đã khuấy và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở 50°C. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được xử lý với 1 N HCl để tạo ra hỗn hợp axit. Huyền phù màu trắng được chiết bằng EtOAc (3 x10 mL) và các chất chiết được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sấy khô nhiệt độ thấp để tạo ra bột màu trắng. 67 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 600, theo thực tế: 600

Ví dụ 301

Điều chế axit rac 2-Clo-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



Trọng lượng phân tử=620,9158

Công thức phân tử=C₃₀H₂₆Cl₃F₂N₃O₃

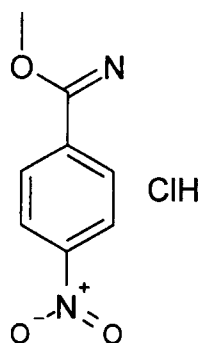
metyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-clo-benzoic (54 mg) được hoà tan trong MeOH (10 mL) với sự hỗ trợ của việc gia nhiệt nhẹ. Thêm NaOH (1N, 2 mL) vào dung dịch đã khuấy và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 55°C. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được xử lý với HCl 1N để tạo ra hỗn hợp axit. Huyền phù màu trắng được chiết bằng EtOAc (3 x10 mL) và các chất chiết được kết hợp và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được sấy khô nhiệt độ thấp để tạo ra bột màu trắng. 40 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 620, theo thực tế: 620

Ví dụ 302

Điều chế metyl este hydroclorua của axit 4-nitro-benzimidic

21212

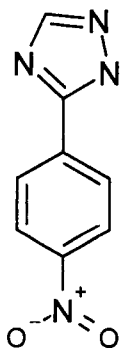


Trọng lượng phân tử=180,1646 36,4610
Công thức phân tử=C₈H₈N₂O₃. HCl

Thêm 0,53 g natri metoxit vào dung dịch đã khuấy chứa 4-nitro-benzonitril (Aldrich, 17 g) trong metanol (200 mL). Dung dịch được khuấy trong 12 giờ và 1,5 g natri metoxit khác được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ. Dung dịch được làm lạnh tới 0°C và khí HCl được sục cho tới khi chất rắn màu trắng được tạo ra. Dung môi được loại bỏ tới khoảng 100 mL và chất rắn được lọc và làm khô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. 12,1 g.

Ví dụ 303

Điều chế 5-(4-nitro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol



Trọng lượng phân tử=190,1626
Công thức phân tử=C₈H₆N₄O₂

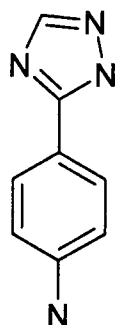
Metyl este hydroclorua của axit 4-Nitro-benzimidic (635 mg, 2,93 mmol) được tạo huyền phù trong pyridin (7 mL) và hydrazit formic (Aldrich, 178 mg, 2,95 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

1 giờ. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được hoà tan trong toluen (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu trong 1,5 giờ, hỗn hợp được làm nguội và nước được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tạo huyền phù trong 25% EtOAc/hexan và chất rắn được lọc để tạo ra chất rắn. 510 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 191, theo thực tế: 191

Ví dụ 304

Điều chế 5-(4-amino-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol



Trọng lượng phân tử=160,1798

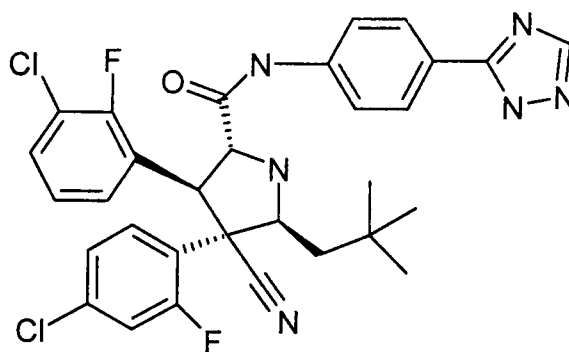
Công thức phân tử=C₈H₈N₄

5-(4-Nitro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol (510 mg) được tạo huyền phù trong 50 mL gồm etyl axetat và 56 mg gồm 10% Pd/C được thêm vào. Hỗn hợp được hydro hoá dưới 50 Psi trong 100 phút. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được cô để tạo ra chất rắn. 497 mg

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 161, theo thực tế: 161

Ví dụ 305

Điều chế [4-(2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=609,5112
 Công thức phân tử=C₃₁H₂₈Cl₂F₂N₆O

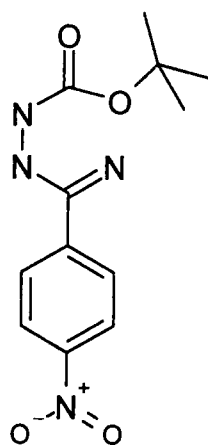
Thêm HATU (Aldrich, 152 mg, 0,4 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,1 mL) và 5-(4-amino-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol (được tạo ra ở trên, 64 mg, 0,4 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (150 mg, 0,32 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 70% EtOAc/hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng. 140 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 609, theo thực tế: 609

Ví dụ 306

Điều chế tert-butyl este của axit N'-[imino-(4-nitro-phenyl)-metyl]-hydrazincarboxylic

21212

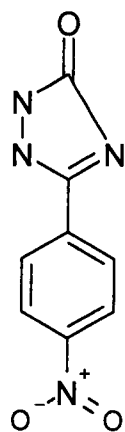


Trọng lượng phân tử=280,2857
 Công thức phân tử=C₁₂H₁₆N₄O₄

Thêm tert-butyl este của axit hydrazincarboxylic (305 mg, 2,31 mmol) tiếp theo là triethylamin vào dung dịch đã khuấy chứa 4-nitro-benzimidic methyl este của axit hydroclorua (500 mg, 2,31 mmol) trong etanol (8 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tạo huyền phù trong metylen clorua (10 mL). Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được cô tới khoảng 4 mL và nạp lên cột silicagel 20 g. Rửa giải với 40-90% EtOAc/hexan bằng thiết bị ISCO tạo ra chất rắn màu vàng. 410 mg. Chất rắn màu vàng này được sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

Ví dụ 307

Điều chế 5-(4-Nitro-phenyl)-1,2-dihydro-[1,2,4]triazol-3-on



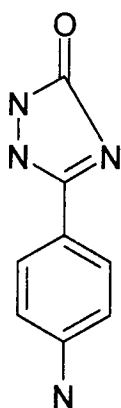
Trọng lượng phân tử=206,1620
 Công thức phân tử=C₈H₆N₄O₃

Tert-butyl este của axit N'-[Imino-(4-nitro-phenyl)-metyl]-hydrazin-carboxylic (được tạo ra ở trên, 410 mg) được tạo huyền phù trong 3 mL gồm axetonitril và hỗn hợp được gia nhiệt ở 200°C trong 5 phút. Hỗn hợp được làm nguội và chất rắn được lọc và làm khô. 341 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 207, theo thực tế: 207

Ví dụ 308

Điều chế 5-(4-amino-phenyl)-1,2-dihydro-[1,2,4]triazol-3-on



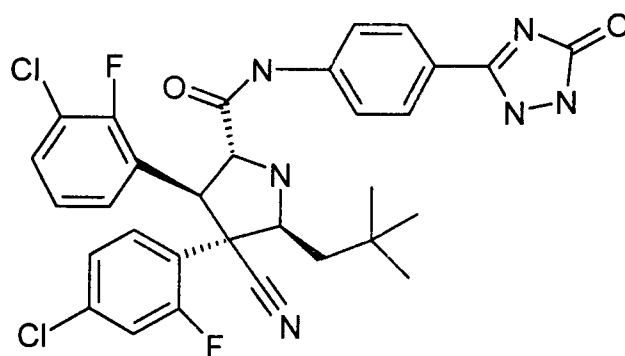
Trọng lượng phân tử=176,1792
Công thức phân tử=C₈H₈N₄O

5-(4-amino-phenyl)-1,2-dihydro-[1,2,4]triazol-3-on (được tạo ra ở trên, 340 mg) được tạo huyền phù trong hỗn hợp của THF và EtOAc (từng 10 mL). 10% Pd/C (100 mg) được bổ sung vào và hỗn hợp được hydro hoá dưới 50 psi trong 4 giờ. Lọc và phần dịch lọc được cô để tạo ra chất rắn màu trắng. 217 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 177, theo thực tế: 177.

Ví dụ 309

Điều chế [4-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



Trọng lượng phân tử=625,5106

Công thức phân tử=C₃₁H₂₈Cl₂F₂N₆O₂

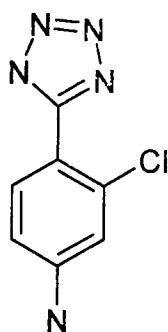
Thêm HATU (Aldrich, 213 mg, 0,56 mmol) tiếp theo là DIPEA (0,1 mL) và 5-(4-amino-phenyl)-1,2-dihydro-[1,2,4]triazol-3-on (được tạo ra ở trên, 100 mg, 0,56 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (264 mg, 0,56 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng được tôi bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (2X10 mL) và các chất chiết được làm khô bằng magie sulfat. Dung môi được loại bỏ và phần còn lại được tinh chế bằng thiết bị ISCO (cột 40 g, 5% MeOH/metylen clorua) để tạo ra chất rắn màu trắng. 47 mg.

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 625, theo thực tế: 625

Ví dụ 310

Điều chế 3-clo-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamin

21212



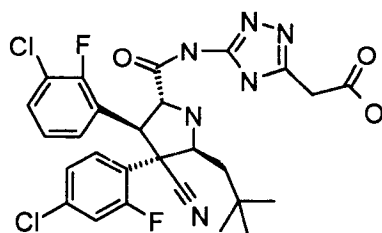
Trọng lượng phân tử=195,6124
Công thức phân tử=C₇H₆ClN₅

Thêm natri azit (423 mg, 6,5 mmol) và triethylamin hydroclorua (895 mg, 6.5 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 4-amino-2-clo-benzonitril (Aldrich, 765 mg, 5 mmol) trong toluen (10 mL) và hỗn hợp được khuấy mạnh ở 115°C qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội và rót vào nước. Lớp nước được điều chỉnh tới PH =5 bằng cách bổ sung HCl 6N và chất rắn tạo ra được lọc và làm khô. 175 mg,

MS (ES⁺) m/z Theo tính toán: [(M+H)⁺]: 196, theo thực tế: 196

Ví dụ 311

Điều chế axit rac-(5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-axetic



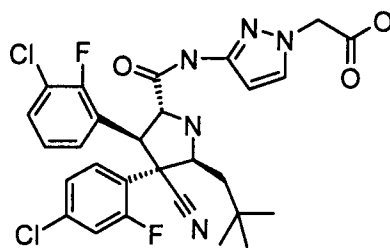
M. W. 591,45 C₂₇H₂₆Cl₂F₂N₆O₃

Hỗn hợp của metyl este của axit rac-(5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-axetic (20 mg, 0,033 mmol) được hoà

tan trong THF (0,6 mL) và metanol (0,2 mL), sau đó LiOH 2N (0,2 mL) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được tách, sau đó được cô để tạo ra axit rac-(5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-axetic (6,7 mg, 34%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₂₆Cl₂F₂N₆O₃ + H [(M+H)⁺]: 591,1485, theo thực tế: 591,1483.

Ví dụ 312

Điều chế axit rac-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-yl)-axetic



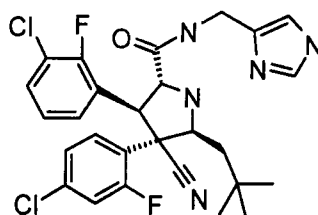
M. W. 590,46 C₂₈H₂₇Cl₂F₂N₅O₃

Hỗn hợp của tert-butyl este của axit rac-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-yl)-axetic (25 mg, 0.039 mmol) được làm lạnh tới 0°C. Sau đó axit sulfuric đậm đặc (1 mL) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Nước đá và nước được bổ sung tất cả một lần, các tinh thể được lọc và rửa bằng nước. Các tinh thể được đồng sôi ba lần bằng toluen sau đó xử lý với chân không cao qua đêm tạo ra axit rac-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-yl)-axetic dưới dạng bột màu trắng ngà (12,1 mg,

53%). HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{27}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$: 590,1532, theo thực tế: 590,1532.

Ví dụ 313

Điều chế (1H-imidazol-4-ylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

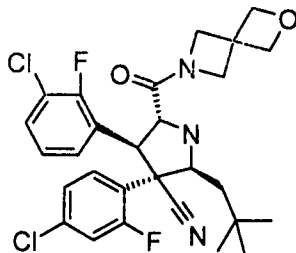


M. W. 545,44 $C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_5O$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,43 mmol), 1H-(imidazol-4-yl) metylamin (62 mg, 0,64 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) và iPr_2NEt (0,22 mL, 1,2 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (15-95% gồm ACN/nước) thành (1H-imidazol-4-ylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (6,2 mg, 2,6%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_5O + H [(M+H)^+]$: 546,1634, theo thực tế: 546,1632.

Ví dụ 314

Điều chế rac-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-(3-clo-2-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptan-6-cacbonyl)-pyrolidin-3-cacbonitril

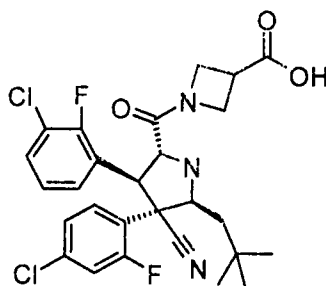


M. W. 548,47 C₂₈H₂₉Cl₂F₂N₃O₂

Hỗn hợp của axit rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,43 mmol), muối 2-oxa-6-aza-spiro[3.3] heptan oxylat (123 mg, 0,65 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*n,n,n',n'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) và iPr₂NEt (0,22 mL, 1,2 mmol) trong CH₂Cl₂ (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) thành rac-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-(3-clo-2-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptan-6-cacbonyl)-pyrolidin-3-cacbonitril (78 mg, 33,3%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES⁺) *m/z* Theo tính toán đối với C₂₈H₂₉Cl₂F₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 548,1678, theo thực tế: 548,1678.

Ví dụ 316

Điều chế axit rac-1-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-azetidin-carboxylic

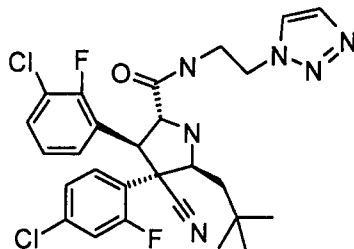


M. W. 550,44 $C_{27}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,43 mmol), azetidin-3-carboxylat metyl este hydroclorua (200 mg, 1,32 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) và iPr_2NEt (0,22 mL, 1,2 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) tạo ra metyl este của axit 1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-azetidin-3-carboxylic (26 mg, 10,7%). Este được chuyển ngay sang bước thủy phân bằng cách hoà tan trong THF (0,6 mL) và metanol (0,2 mL), sau đó $LiOH$ 2N (0,2 mL) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Pha hữu cơ được tách sau đó được cô thành axit rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-azetidin-carboxylic (11,8 mg, 46,6%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3 + H$ [(M+H) $^+$]: 550,1471, theo thực tế: 550,1471.

Ví dụ 317

Điều chế (2-[1,2,3]triazol-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

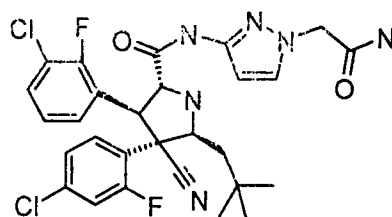


M. W. 561,47 $C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_6O$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,43 mmol), 2-[1,2,3]triazol-1-yl etylamin (200 mg, 1,78 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) và iPr_2NEt (0,22 mL, 1,2 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (15-95% gồm ACN/nước) (2-[1,2,3]triazol-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (83,7 mg, 34,7%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_6O + H$ $[(M+H)^+]$: 561,1743, theo thực tế: 561,1741.

Ví dụ 318

Điều chế (1-carbamoylmetyl-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

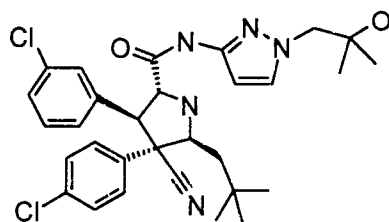


M. W. 589,48 $C_{28}H_{28}Cl_2F_2N_6O_2$

Hỗn hợp của axit rac-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-yl)-axetic (85 mg, 0,144 mmol), amoniac (0,57 mL, 0,288 mmol, 0,5 M trong dioxan), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 109 mg, 0,288mmol) và iPr_2NEt (0,1 mL, 0,43 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) (2-[1,2,3]triazol-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (12,3 mg, 14,5%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{28}H_{28}Cl_2F_2N_6O_2 + H [(M+H)^+]$: 589,1692, theo thực tế: 589,1693.

Ví dụ 319

Điều chế [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic

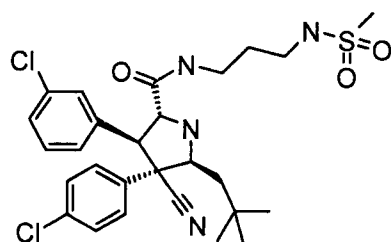


M. W. 568,545 $C_{30}H_{35}Cl_2N_5O_2$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol), 1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol (93,12 mg, 0,3 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,1 mL, 0,55 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra [1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (54,1 mg, 47,6%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$: 568,2241, theo thực tế: 568,2246.

Ví dụ 320

Điều chế (3-metansulfonylamino-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



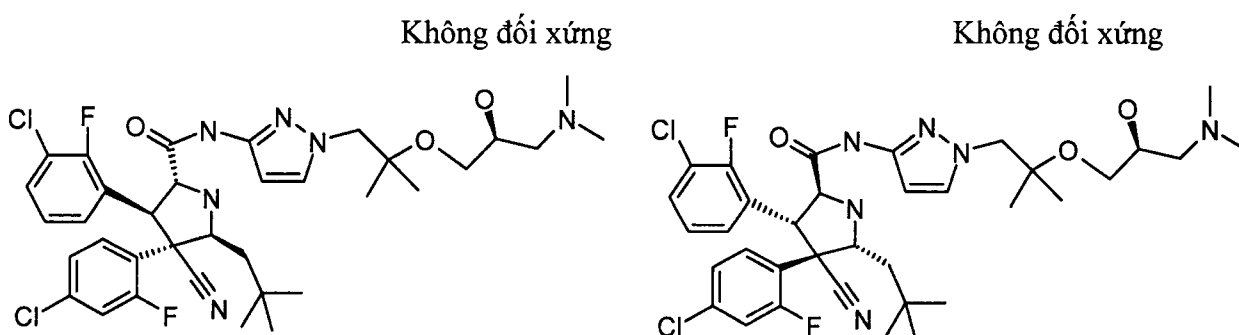
M. W. 565,563 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$

Hỗn hợp của (3-amino-propyl)-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (120 mg, 0,24 mmol), metan sulfonyl clorua (49 L, 0,6 mmol) và dimetylaminopyridin (97,6 mg, 0,8 mmol) trong CH_2Cl_2 (8 mL) được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp sau đó được chiết bằng (các)

NaHCO₃, nước và lớp hữu cơ làm khô bằng MgSO₄, lọc và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Pha loãng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, lọc và làm khô bằng Na₂SO₄. Sau đó hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (20-95% gồm ACN/nước) để tạo ra (3-metansulfonylamino-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R, 4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (112,1 mg, 80,5%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₇H₃₄Cl₂N₄O₃S + H [(M+H)⁺]: 565,1802, theo thực tế: 565,1800.

Ví dụ 321

Điều chế {1-[2-((S)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng và {1-[2-((S)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit không đối xứng (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng

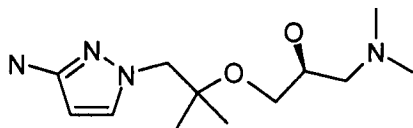
M. W. 705,674 $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ M.W. 705,674 $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (86,2 mg, 0,20 mmol), (S)-1-[2-(3-amino-pyrazol-1-yl)-1,1-dimetyl-etoxy]-3-dimetyl-amino-

propan-2-ol (370 mg, 1,44 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetramethyluroni hexaflophosphat (HATU, 950 mg, 2,5 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,4 mL, 8 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký đảo pha (15-95% gồm ACN/ nước) để tạo ra {1-[2-((*S*)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (255 mg, 18%) dưới dạng bột màu trắng ngà. Hỗn hợp raxemat được chuyển tới quá trình tinh chế SFC thành 1-[2-((*S*)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng (85,1 mg, 6,1%) dưới dạng bột màu trắng. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$: 705,2893, theo thực tế: 705,2891 và {1-[2-((*S*)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng (23,1 mg, 20,8%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$: 705,2893, theo thực tế: 705,2889.

Ví dụ 322

Điều chế (*S*)-1-[2-(3-Amino-pyrazol-1-yl)-1,1-dimetyl-etoxy]-3-dimethylamino-propan-2-ol



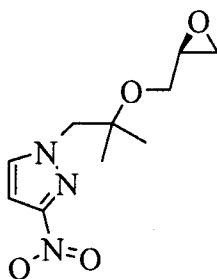
M. W. 286,33 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$

Hợp chất (*S*)-1-dimethylamino-3-[1,1-dimethyl-2-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-etoxy]-propan-2-ol được điều chế bằng phản ứng với 1-[2-metyl-2-((*S*)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-3-nitro-1H-pyrazol (0,39 g, 1,62 mmol), rượu isopropyl (6 mL), và dimethylamin (3 mL, 6 mmol, 2 M trong dioxan) trong các điều kiện vi sóng ở 130°C trong 15 phút. Hỗn hợp được chiết bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ được tách và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm tạo ra (*S*)-1-dimethylamino-3-[1,1-dimethyl-2-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-etoxy]-propan-2-ol (0,4 g, 87%). Hợp chất được khử trong các điều kiện dưới đây

Hỗn hợp của (*S*)-1-dimethylamino-3-[1,1-dimethyl-2-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-etoxy]-propan-2-ol (0,39 g, 1,66 mmol), etyl axetat (30 mL), etanol (30 mL) được bổ sung vào bình Parr với 10% Pd/C (0,22 g) và được đưa vào khí hydro (20 psi) (137,9 kPa) trong 2 giờ dưới các điều kiện thiết bị Parr Shaker. Xử lý bằng cách lọc qua giấy lọc màng thủy tinh, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra (*S*)-1-[2-(3-Amino-pyrazol-1-yl)-1,1-dimethyl-etoxy]-3-dimethyl-amino-propan-2-ol dưới dạng dầu (0,37 g, 97,5%).

Ví dụ 323

Điều chế 1-[2-metyl-2-((*S*)-1-oxiranylmethoxy)-propyl]-3-nitro-1H-pyrazol



M. W. 241,25 C₁₀H₁₅N₃O₄

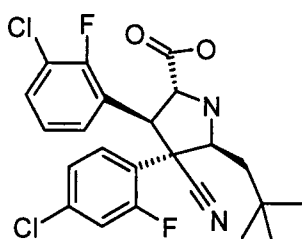
Hỗn hợp của 2-metyl-1-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol (0,64 g, 3,46 mmol), và DMF (30 mL) được khuấy ở 0°C trong 5 phút, sau đó NaH (60% phân tán trong dầu, 0,415 g, 17,3 mmol) được bổ sung và khuấy 20 phút ở 0°C. *S*-(+)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonat (1,79 g, 6,92 mmol) được bổ sung và được

khuấy ở 0°C trong 1 giờ sau đó tăng đến 25°C trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng (các) NH₄Cl, etyl axetat, pha hữu cơ được tách, rửa bằng NaHCO₃ (bão hoà) làm khô bằng Na₂SO₄, và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký cột (cột Analogix 40-120 g, 80% EtOAc/heptan tạo ra sản phẩm 1-[2-metyl-2-((*S*)-1-oxiranyl-metoxi)-propyl]-3-nitro-1H-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng (0,36 g, 43,1%).

Ví dụ 324

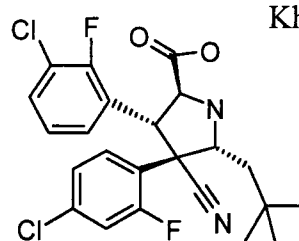
Điều chế axit (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng và axit (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng

Không đối xứng



M. W. 467,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂

Không đối xứng



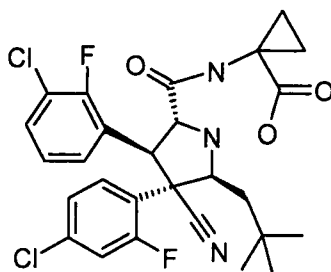
M. W. 467,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂

Hỗn hợp của axit rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được tổng hợp bằng nhóm tổng hợp (Lot# 40476-42-2, 84 g). Một phần (20,5g, 40526-055-1) được tách SFC CH#3978; phương pháp cột AD #05200916, 2 mL/phút; 10% metanol, 100 bar, 30°C để tạo ra axit (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu trắng (10,12 g) HRMS(ES⁺) *m/z* Theo tính toán C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂+H [(M+H): 467,1099; Theo thực tế: 467,1099 và axit (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng dưới dạng chất rắn màu

trắng (9,6 g) HRMS(ES⁺) *m/z* Theo tính toán C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂+H [(M+H): 467,1099; Theo thực tế: 467,1099.

Ví dụ 325

Điều chế axit rac-1-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-xyclopropan carboxylic



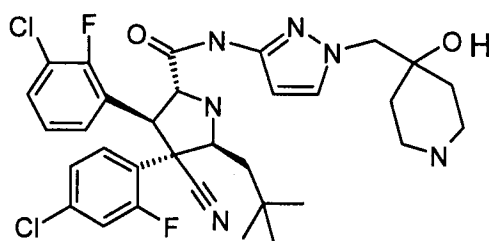
M. W. 550,43 C₂₇H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,43 mmol), metyl este hydroclorua của axit 1-amino-xyclopropan carboxylic (100 mg, 0,86 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) và iPr₂NEt (0,22 mL, 1,2 mmol) trong CH₂Cl₂ (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (1-100% etyl axetat/heptan) để tạo ra metyl este của axit rac-1-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-xyclopropan carboxylic dưới dạng bột màu trắng (120 mg, 49,6%). HRMS (ES⁺) *m/z* Theo tính toán đối với C₂₈H₂₉Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺]: 564,1627, theo thực tế: 564,1627.

Este được chuyển ngay sang bước thủy phân bằng cách hoà tan trong THF (3 mL) và metanol (1 mL), sau đó LiOH 2N (1 mL) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và etyl axetat, pha hữu cơ được tách sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra rac-1-{[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-xyclopropancarboxylic (65,2 mg, 67,2%) dưới dạng bột màu trắng ngà. HRMS (ES⁺) *m/z* Theo tính toán đối với C₂₇H₂₇Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺]: 550,1471, theo thực tế: 550,1471.

Ví dụ 326

Điều chế [1-(4-hydroxy-piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



M. W. 645,578 C₃₂H₃₆Cl₂F₂N₆O₂

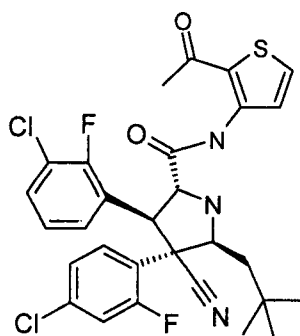
Hỗn hợp của axit rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic (500 mg, 1,0 mmol), tert-butyl este của axit 4-(3-amino-pyrazol-1-ylmetyl)-4-hydroxy-piperidin-1-carboxylic (592 mg, 2,0 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*n,n,n',n'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 593 mg, 1,5 mmol) và iPr₂NEt (0,718 mL, 4 mmol) trong CH₂Cl₂ (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (1-100% etyl axetat/heptan) để tạo ra tert-butyl este của axit rac-4-(3-{[(2*R*, 3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-

flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-ylmetyl)-4-hydroxy-piperidin-1-carboxylic dưới dạng bột màu trắng (480 mg, 64,4%).

Hợp chất được đưa ngay tới bước khử bảo vệ bằng cách hoà tan trong dung dịch chứa 30% TFA trong diclometan (3 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng (các) NaHCO_3 và diclometan và pha hữu cơ được tách, sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu, dầu này được tinh chế nhờ xử lý (triteration) với etyl axetat và heptan để tạo ra bột màu trắng [1-(4-hydroxy-piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (370 mg, 64,3%). HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$: 645,2318, theo thực tế: 645,2315.

Ví dụ 327

Điều chế (2-axetyl-thiophen-3-yl)-amit của rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



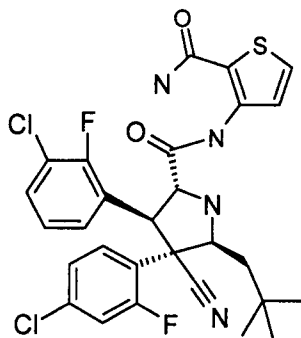
M. W. 590,52 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,43 mmol), 1-(3-aminothiophen-2-yl) etanon (140 mg, 0,98 mmol), 2-(7-

azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,3 mL, 1,67 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na_2SO_4 và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (1-100% etyl axetat/heptan) để tạo ra (2-axetyl-thiophen-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng ngà (40 mg, 15,8%). HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$: 590,1242, theo thực tế: 590,1244.

Ví dụ 328

Điều chế (2-carbamoyl-thiophen-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



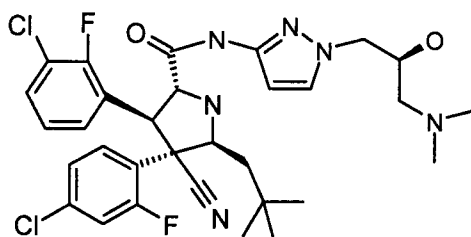
M. W. 591,507 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,43 mmol), amit của axit 3-aminothiophen-2-carboxylic (160 mg, 1,1 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,3 mL, 1,67 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng

Na₂SO₄ và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (1-100% etyl axetat/heptan) để tạo ra (2-carbamoyl-thiophen-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng ngà (15,8 mg, 6,2%). HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂S + H [(M+H)⁺]: 591,1195, theo thực tế: 591,1191.

Ví dụ 329

Điều chế [1-((S)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



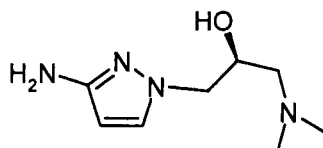
M. W. 633,57 C₃₁H₃₆Cl₂F₂N₆O₂

Hỗn hợp của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (200 mg, 0,43 mmol), (S)-1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-3-dimethylamino-propan-2-ol (158 mg, 0,86 mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) và iPr₂NEt (0,3 mL, 1,67 mmol) trong CH₂Cl₂ (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng CH₂Cl₂ và rửa bằng nước, nước muối. Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄ và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (1-100% etyl axetat/heptan) để tạo ra [1-((S)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng bột màu trắng ngà (63,2 mg,

43,6%). HRMS (ES⁺) m/z Theo tính toán đối với C₃₁H₃₆Cl₂F₂N₆O₂ + H [(M+H)⁺]: 633,2318, theo thực tế: 633,2313.

Ví dụ 330

Điều chế (*S*)-1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-3-dimethylamino-propan-2-ol



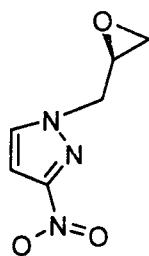
M. W. 184,24 C₈H₁₆N₄O

Hợp chất ((*S*)-1-dimethylamino-3-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-propan-2-ol được điều chế bằng phản ứng với 3-nitro-1-(*R*)-1-oxiranylmethyl-1H-pyrazol (0,8 g, 4,73 mmol), rượu isopropyl (6 mL), và dimethylamin (4 mL, 8 mmol, 2 M trong dioxan) trong các điều kiện vi sóng ở 130°C trong 15 phút. Hỗn hợp được chiết bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ được tách và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm tạo ra (*S*)-1-dimethylamino-3-[1,1-dimethyl-2-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-etoxy]-propan-2-ol (0,76 g, 75,2%). Hợp chất được khử dưới trong các điều kiện dưới đây

Hỗn hợp của (*S*)-1-dimethylamino-3-[1,1-dimethyl-2-(3-nitro-pyrazol-1-yl)-etoxy]-propan-2-ol (0,76 g, 3,54 mmol), etyl axetat (30 mL), etanol (30 mL) được bổ sung vào bình Parr với 10% Pd/C (0,14 g) và được đưa vào khí hydro (20 psi) (137,9 kPa) trong 2 giờ trong các điều kiện thiết bị Parr Shaker. Xử lý bằng cách lọc qua giấy lọc màng thủy tinh, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra (*S*)-1-(3-amino-pyrazol-1-yl)-3-dimethylamino-propan-2-ol dưới dạng dầu (0,62 g, 96,1%).

Ví dụ 331

Điều chế 3-nitro-1-(*R*)-1-oxiranylmethyl-1H-pyrazol

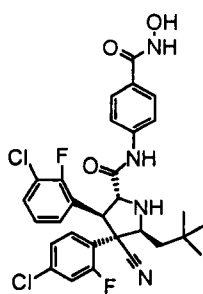


M. W. 169,14 $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$

Hỗn hợp của 3-nitro-1H-pyrazol (0,76g, 6,72 mmol), (*S*)-(+)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonat (2 g, 7,72 mmol), xesi cacbonat (5,6 g, 17,16 mmol) và DMF (30 mL) được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và nước (3x), pha hữu cơ được tách, rửa bằng NaHCO_3 (bão hoà) làm khô bằng Na_2SO_4 , và lọc. Sau đó hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng phép sắc ký cột (cột Analogix 40-120 g, 1-100% EtOAc/heptan tạo ra sản phẩm 3-nitro-1-(*R*)-1-oxiranylmethyl-1H-pyrazol dưới dạng chất rắn màu trắng ngà có sáp (0,89 g, 78,8%).

Ví dụ 332

Điều chế (4-hydroxycarbamoyl-phenyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic



M. W. 601,48 $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$

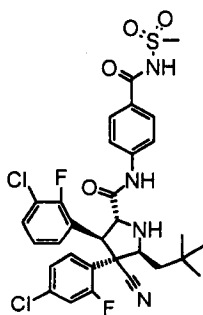
Thêm $\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ (18 mg, 0,26 mmol), EDCI (33 mg, 0,17 mmol), HOBT (21 mg, 0,15 mmol) và NEt_3 (0,036 mL, 0,26 mmol) vào dung dịch chứa axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl) -4-

xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic được điều chế trong **Ví dụ 232** (50 mg, 0,09 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 48 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng prep-HPLC để tạo ra (4-hydroxycarbamoyl-phenyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (24 mg, 47%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H} [(\text{M} + \text{H})^+]$: 601,1580, theo thực tế: 601,1577.

Ví dụ 333

Điều chế (4-metansulfonylaminocacbonyl-phenyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic



M. W. 663,57 $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

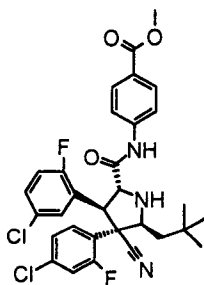
Dung dịch chứa axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic được điều chế trong **Ví dụ 232** (0,14 g, 0,24 mmol) và CDI (97 mg, 0,6 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ, sau đó thêm hỗn hợp của metansulfonamit (0,14 g, 1,43 mmol) và NaH

(60% trong dầu khoáng, 63 mg, 1,58 mmol) vào dung dịch này, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó rót vào nước. Hỗn hợp được axit hoá tới "pH" 1-2 bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl, sau đó phân bố giữa ethyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký (EtOAc) để tạo ra (4-metansulfonylaminocacbonyl-phenyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (11 mg, 7%).

HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 663,1406, theo thực tế: 663,1407.

Ví dụ 336

Điều chế methyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



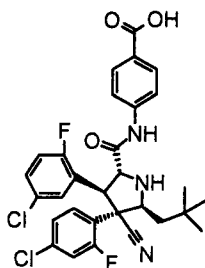
M. W. 600,50 $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 98c** (0,5 g, 0,89 mmol) được phản ứng với methyl 4-aminobenzoat (0,24 g, 1,6 mmol), HATU (0,61 g, 1,6 mmol) và $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,39 mL, 2,2 mmol)

trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra metyl este của axit rac-4- $\{[(2R,3S,4R,5S)\text{-}3\text{-(5-clo-2-flo-phenyl)}\text{-}4\text{-(4-clo-2-flo-phenyl)}\text{-}4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)}\text{-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,14 g, 27%).

Ví dụ 337

Điều chế axit rac-4- $\{[(2R,3S,4R,5S)\text{-}3\text{-(5-clo-2-flo-phenyl)}\text{-}4\text{-(4-clo-2-flo-phenyl)}\text{-}4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)}\text{-pyrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic

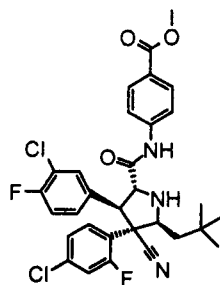


M. W. 586,46 $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$

Thêm dung dịch nước (1 N) chứa NaOH (3 mL, 3 mmol) và metanol (1 mL) vào dung dịch chứa metyl este của axit rac-4- $\{[(2R,3S,4R,5S)\text{-}3\text{-(5-clo-2-flo-phenyl)}\text{-}4\text{-(4-clo-2-flo-phenyl)}\text{-}4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)}\text{-pyrrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic được điều chế trong **Ví dụ 336** (125 mg, 0,21 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ, và độ “pH” của dung dịch được điều chỉnh tới 5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được chiết etyl axetat hai lần. Các chất chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 , và được cô để tạo ra axit rac-4- $\{[(2R,3S,4R,5S)\text{-}3\text{-(5-clo-2-flo-phenyl)}\text{-}4\text{-(4-clo-2-flo-phenyl)}\text{-}4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)}\text{-pyrrolidin-2-cacbonyl}]\text{-amino}\}$ -benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (90 mg, 73%).

Ví dụ 338

Điều chế methyl este của axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic

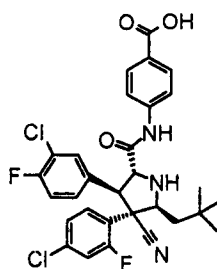


M. W. 600,50 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 1e, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 69c (0,25 g, 0,43 mmol) được phản ứng với methyl 4-aminobenzoat (0,12 g, 0,8 mmol), HATU (0,29 g, 0,43 mmol) và iPr_2NEt (0,19 mL, 1,1 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra methyl este của axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,125 g, 48%).

Ví dụ 339

Điều chế axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic

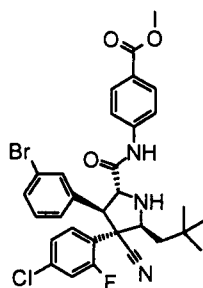


M. W. 586,46 $C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

Thêm dung dịch nước (1 N) chứa NaOH (9 mL, 9 mmol) và metanol (3 mL) vào dung dịch chứa methyl este của axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic được điều chế trong **Ví dụ 338** (0,11 g, 0,18 mmol) trong tetrahydrofuran (9 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ, và độ “pH” của dung dịch được điều chỉnh tới 5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các chất chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g, 94%).

Ví dụ 340

Điều chế methyl este của axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



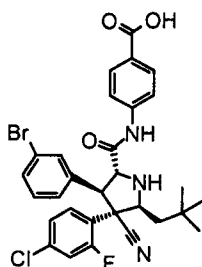
M. W. 626,95 C₃₁H₃₀BrClFN₃O₃

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 66c** (0,44 g, 0,74 mmol) được phản ứng với methyl 4-aminobenzoat (0,1 g, 1,32 mmol), HATU (0,3 g, 0,4 mmol) và iPr₂NEt (0,32 mL, 1,8 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra methyl este của axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-

brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,17 g, 37%).

Ví dụ 341

Điều chế axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic

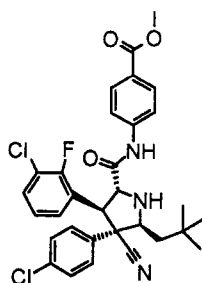


M. W. 612,92 $C_{30}H_{28}BrClFN_3O_3$

Thêm dung dịch nước (1 N) chứa NaOH (9 mL, 9 mmol) và metanol (3 mL) vào dung dịch chứa metyl este của axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic được điều chế trong **Ví dụ 340** (0,15 g, 0,25 mmol) trong tetrahydrofuran (9 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ, và độ “pH” của dung dịch được điều chỉnh tới 5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các chất chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo ra axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (90 mg, 60%).

Ví dụ 342

Điều chế metyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic

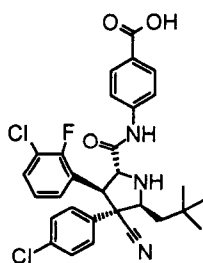


M. W. 582,5 $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_3$

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 1e, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carboxylic được điều chế trong Ví dụ 26c (0,38 g, 0,55 mmol) được phản ứng với metyl 4-aminobenzoat (0,33 g, 2,2 mmol), HATU (0,38 g, 1 mmol) và iPr_2NEt (0,29 mL, 1,7 mmol) trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra metyl este của axit rac-4-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,11 g, 34%).

Ví dụ 343

Điều chế axit rac-4-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic



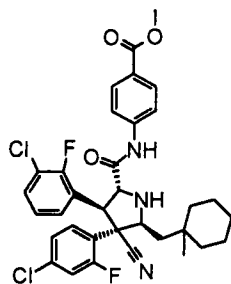
M. W. 568,47 $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_3$

Thêm dung dịch nước (1 N) chứa NaOH (6 mL, 6 mmol) và metanol (2 mL) vào dung dịch chứa metyl este của axit rac-4-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic được điều chế trong Ví dụ 342 (95 mg, 0,16 mmol)

trong tetrahydrofuran (6 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ, và độ “pH” của dung dịch được điều chỉnh tới 5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được chiết etyl axetat hai lần. Các chất chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO₄, và được cô để tạo ra axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (80 mg, 86%).

Ví dụ 344

Điều chế metyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic

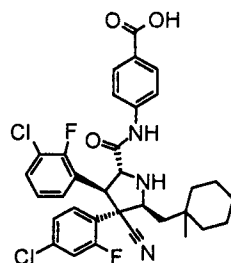


M. W. 640,56 C₃₄H₃₃Cl₂F₂N₃O₃

Theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 1e**, axit trifloaxetic axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic được điều chế trong **Ví dụ 102c** (0,41 g, 0,66 mmol) được phản ứng với metyl 4-aminobenzoat (0,2 g, 1,3 mmol), HATU (0,45 g, 1,2 mmol) và iPr₂NEt (0,29 mL, 1,7 mmol) trong CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra metyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,17 g, 41%).

Ví dụ 345

Điều chế axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic

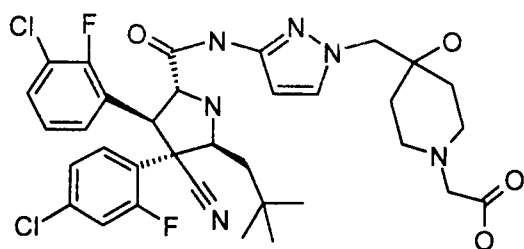


M. W. 626,53 $C_{33}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

Thêm dung dịch nước (1 N) chứa NaOH (3 mL, 3 mmol) và metanol (1 mL) vào dung dịch chứa metyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic được điều chế trong **Ví dụ 344** (0,16 g, 0,24 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ, và độ “pH” của dung dịch được điều chỉnh tới 5 bằng dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được chiết etyl axetat hai lần. Các chất chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và được cô để tạo ra axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (0,14 g, 90%).

Ví dụ 346

Điều chế axit rac-[4-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-ylmetyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-axetic



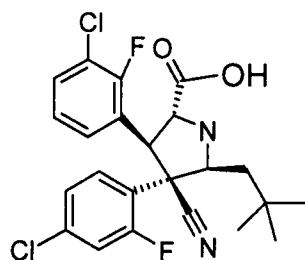
M. W. 703,62 $C_{34}H_{38}Cl_2F_2N_6O_4$

Hỗn hợp của [1-(4-hydroxy-piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (80 mg, 0,12 mmol) được hoà tan trong DMF (3 mL) với xesi cacbonat (100 mg, 0,31 mmol) sau đó t-butyl axetat (0,1 mL, 0,677 mmol) được bổ sung, khuấy 16 giờ ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và tách bằng nước (3x), lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp được tinh chế bằng phép sắc ký cột đảo pha (20-95% axetonitril/ nước) để tạo ra hợp chất tert-butyl este của axit [4-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-ylmetyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-axetic (68 mg, 74,7%).

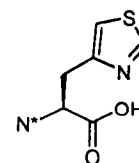
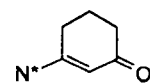
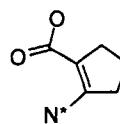
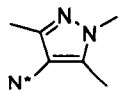
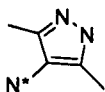
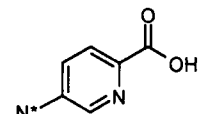
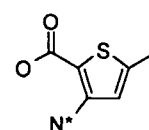
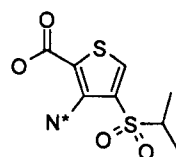
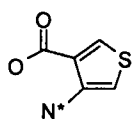
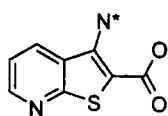
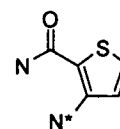
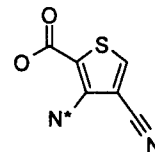
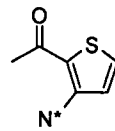
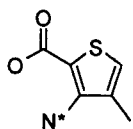
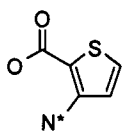
Hợp chất được đưa ngay tới bước khử bảo vệ bằng cách hoà tan trong dung dịch chứa 30% TFA trong diclometan (3 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, sau đó hấp thụ trong etyl axetat và (các) $NaHCO_3$, tách lớp hữu cơ, cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất axit rac-[4-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-ylmetyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-axetic (41,2 mg, 65,4%). HRMS (ES^+) m/z Theo tính toán đối với $C_{34}H_{38}Cl_2F_2N_6O_4 + H [(M+H)^+]$: 703,2373, theo thực tế: 703,2376.

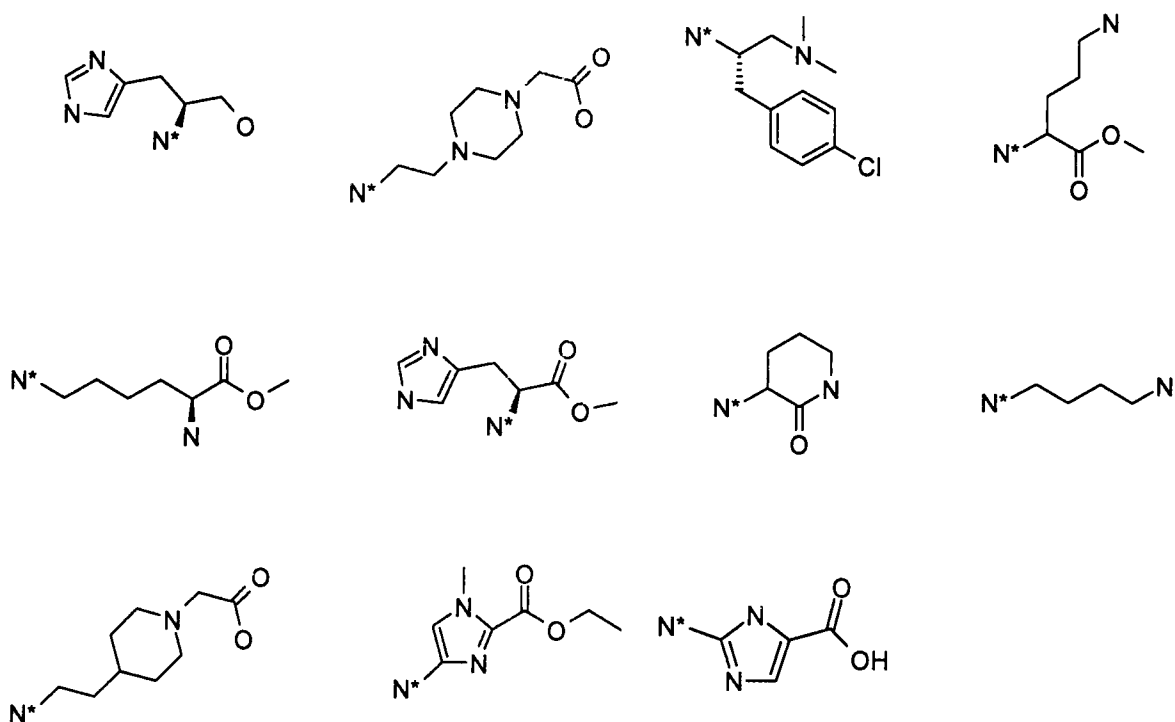
Ví dụ 347

Phản ứng nhóm trung tâm



được tiến hành với các phần

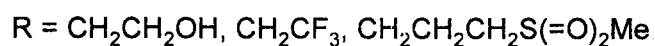
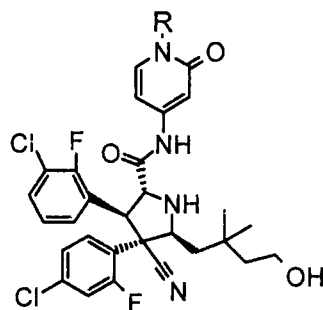




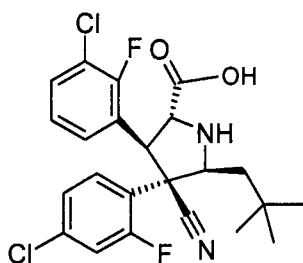
theo cách phản ứng nêu trong Các ví dụ 325, 326 và 327

hoặc bằng các điều kiện kết hợp truyền thống nhờ sử dụng BOP, HBTU, CDI, DIC, EDCI, hoặc các phương pháp đã biết khác, bao gồm bảo vệ N-pyrrolidin bằng BOC đối với các phần ít phản ứng.

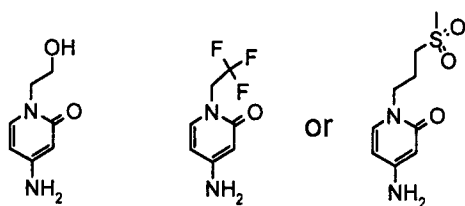
Ví dụ 348



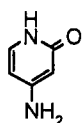
Các hợp chất được điều chế theo cách tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 143 bằng phản ứng của



với các amin dưới đây



Ba chất ban đầu đó có thể được điều chế từ



Bằng cách N-alkyl hoá với alkyl thấp được thế alkyl halogenua hoặc este alkyl thấp cộng metansulfonic và bazơ tương tự như NaH trong DMF.

Ví dụ 349

Thử nghiệm hoạt tính *in vitro*

Ái lực của các hợp chất để ức chế sự tương tác giữa các protein p53 và MDM2 được xác định bằng thử nghiệm HTRF (phát huỳnh quang thời gian hoà tan đồng nhất) trong đó MDM2 đích GST gắn kết với peptit tương đồng với vùng tương tác MDM2 của p53 (Lane et al.). Gắn kết của protein GST-MDM2 và p53-peptit (biotinyl hoá trên đầu tận cùng N của nó) được đăng ký bởi FRET (truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang) giữa kháng thể kháng GST đánh dấu (Eu) Europi và Allophycocyanin liên hợp streptavidin- (APC).

Thử nghiệm được tiến hành trong các đĩa đáy bằng 384 giếng (Costar) với thể tích tổng là 40 uL chứa: 90 nM biotinylat peptit, 160 ng/ml GST-MDM2, 20 nM streptavidin-APC (PerkinElmerWallac), 2 nM kháng thể kháng GST đánh dấu Eu (PerkinElmerWallac), 0,2% albumin huyết thanh thai bò (BSA), 1 mM dithiothreitol (DTT) và 20 mM chất đệm nước muối Tris-borat (TBS) như sau: thêm 10 uL gồm GST-MDM2 (640 ng/ml làm việc) trong chất đệm phản ứng vào mỗi giếng. Thêm 10 uL các hợp chất pha loãng (pha loãng tỷ lệ 1:5 trong chất đệm phản ứng) vào mỗi giếng, trộn bằng cách lắc. Thêm 20 uL p53 peptit biotinyl hoá (180 nM làm việc) trong chất đệm phản ứng vào mỗi giếng và trộn bằng máy lắc. ủ ở 37°C trong 1 giờ. Thêm 20 uL hỗn hợp kháng thể kháng GST đánh dấu Eu và streptavidin-APC (6 nM Eu-anti-GST và 60 nM streptavidin-APC làm việc) trong chất đệm TBS với 0,2% BSA, lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và đọc nhờ số đông đầu đọc đĩa TRF-capable ở 665 và 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac). Nếu không chỉ định, các chất phản ứng được mua của Sigma Chemical Co.

Thông số hoạt tính của một số hợp chất trong các hợp chất ví dụ biểu hiện là IC₅₀ :bsa:0,02% là như sau:

Số ví dụ

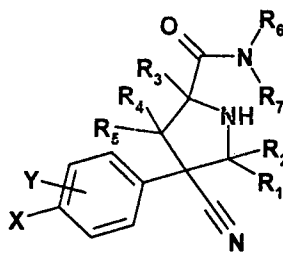
IC₅₀ :bsa:0,02%

21212

7	0,309
14	2,38
43d	0,603
69d	0,192
83d	0,165

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức



I

trong đó

X được chọn từ nhóm gồm có H, F, Cl, Br, I, xyano, nitro, etynyl, xyclopropyl, metyl, etyl, isopropyl, vinyl và metoxy;

Y là một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, C1-6 alkyl, xycloalkyl, C1-6 alkoxy, C2-6 alkenyl, xycloalkenyl, C2-6 alkynyl, aryl, heteroaryl, dị vòng, COOR', OCOR', CONR'R'', NR'COR'', NR''SO₂R', SO₂NR'R'' và NR'R'', trong đó

R' và R'' độc lập được chọn từ H, C1-6 alkyl được thế hoặc không được thế, C3-10 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C2-6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C5-10 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế; và trong trường hợp R' và R'' có thể độc lập liên kết để tạo ra cấu trúc vòng được chọn từ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế;

một trong R_1 và R_2 được chọn từ nhóm gồm có C1-6 alkyl, C1-6 alkyl được thế, C2-6 alkenyl, C2-6 alkenyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl và xycloalkenyl được thế và nhóm còn lại là hydro hoặc C1-6 alkyl;

R_3 là H hoặc C1-6 alkyl;

một trong R_4 và R_5 được chọn từ nhóm gồm có C1-6 alkyl, C1-6 alkyl được thế, C2-6 alkenyl, C2-6 alkenyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl, và xycloalkenyl được thế và nhóm còn lại là hydro;

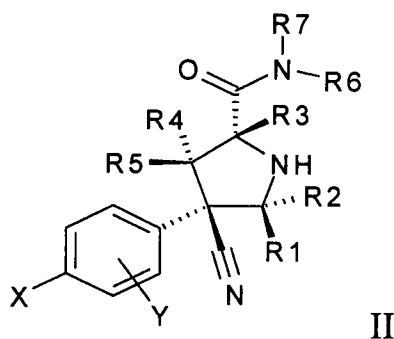
R_6 và R_7 được chọn từ nhóm gồm có $(CH_2)_n-R'$, $(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2)_n-SR'$, $(CH_2)_n-SOR'$, $(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2)_n-SO_3H$, $(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2)_p-$

$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{R}'$, $(\text{CH}_2)_p(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2)_n\text{-COR}'$, $(\text{CH}_2)_p(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2)_n\text{-SONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{SOR}'$ và $\text{SO}_2\text{R}'$ trong đó R' và R'' có cùng định nghĩa như xác định ở trên;

m , n và p độc lập là từ 0 đến 6;

và muối được dụng và este của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức



trong đó

X được chọn từ nhóm gồm có H, F, Cl, Br, I, xyano, nitro, etynyl, xyclopropyl, metyl, etyl, isopropyl, vinyl và metoxy;

Y là một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, C1-6 alkyl, xycloalkyl, C1-6 alkoxy, C2-6 alkenyl, xycloalkenyl, C2-6 alkynyl, aryl, heteroaryl, dị vòng, COOR' , OCOR' , $\text{CONR}'\text{R}''$, $\text{NR}'\text{COR}''$, $\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ và $\text{NR}'\text{R}''$ trong đó

R' và R'' độc lập được chọn từ H hoặc C1-6 alkyl được thế hoặc không được thế, C3-10 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C2-6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C5-10 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế

hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế, và trong đó R' và R'' có thể độc lập liên kết để tạo ra cấu trúc dị vòng được chọn từ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế;

R₁ được chọn từ nhóm gồm có C1-6 alkyl, C1-6 alkyl được thế, C2-6 alkenyl, C2-6 alkenyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl và xycloalkenyl được thế;

R₂ là hydro hoặc C1-6 alkyl;

R₃ là H hoặc C1-6 alkyl;

R₅ được chọn từ nhóm gồm có C1-6 alkyl, C1-6 alkyl được thế, C2-6 alkenyl, C2-6 alkenyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl và xycloalkenyl được thế;

R₄ là hydro;

R₆ và R₇ được chọn từ nhóm gồm có (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR',

$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}'$, $(\text{CH}_2)_p-$ $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_p-$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}'$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{COR}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}'$, $(\text{CH}_2)_p-$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{R}'$, $(\text{CH}_2)_p-$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}'$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{SOR}'$ và $\text{SO}_2\text{R}'$ trong đó R' và R'' có
 cùng định nghĩa như xác định ở trên;

m , n , và p độc lập là từ 0 đến 6;

và muối được dụng và este của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

X là F, Cl hoặc Br;

Y là một đến hai nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, F, Cl, Br, I,
 CN, OH, nitro, C1-6 alkyl, xycloalkyl, C1-6 alkoxy, C2-6 alkenyl, C5-10
 xycloalkenyl và C2-6 alkynyl;

R_1 được chọn từ nhóm gồm có C1-6 alkyl, C1-6 alkyl được thế, C2-6
 alkenyl, C2-6 alkenyl được thế, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được
 thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl và
 xycloalkenyl được thế;

R_2 là hydro;

R_3 là H;

R_5 được chọn từ nhóm gồm có aryl, aryl được thế, heteroaryl và heteroaryl được thế;

R_4 là hydro;

R_6 và R_7 được chọn từ nhóm gồm có $(CH_2)_n-R'$, $(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2)_n-SR'$, $(CH_2)_n-SOR'$, $(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2)_n-SO_3H$, $(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $-COR'$, $-SOR'$ và SO_2R' , trong đó

R' và R'' độc lập được chọn từ H, hoặc C1-6 alkyl được thế hoặc không được thế, C3-10 xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C2-6 alkenyl được thế hoặc không được thế, C5-10 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc

không được thế, hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế, và trong đó R' và R'' còn có thể độc lập liên kết để tạo ra cấu trúc vòng được chọn từ xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế;

m, n và p độc lập là 0 đến 6; và

muối được dụng và este của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

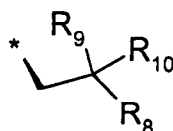
X là F, Cl hoặc Br;

Y là nhóm thế một lần được chọn từ H hoặc F; và

R₁ được chọn từ nhóm gồm có C1-6 alkyl, C1-6 alkyl được thế, C2-6 alkenyl, C2-6 alkenyl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl và xycloalkenyl được thế.

5. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

R₁ là C1-6 alkyl được thế có công thức



trong đó cả R₈, R₉ là metyl, hoặc liên kết để tạo ra nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl;

R₁₀ là (CH₂)_m-R₁₁;

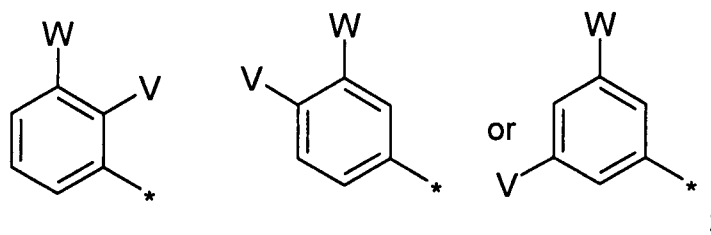
m là 0, 1 hoặc 2;

R_{11} được chọn từ hydro, hydroxyl, C1-6 alkyl, C1-6 alkoxy, aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng hoặc dị vòng được thế,

R_2 là H;

R_3 là H;

R_5 là phenyl được thế được chọn từ:



W là F, Cl hoặc Br;

V là H hoặc F;

R_4 là hydro;

một trong R_6 và R_7 là hydro và nhóm còn lại là $(CH_2)_n-R'$;

n là 0 hoặc 1 và

R' được chọn từ aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng hoặc dị vòng được thế.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có:

(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-morpholin-4-yl-ethyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

dimethylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril,

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-oxo-2-pyrolidin-1-yl-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril,

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-hydroxy-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril,

(4-hydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-pyrolidin-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

(2-piperazin-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

metyl este của axit (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyrin,

axit (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-3-metyl-butyrin,

(1-hydroxymetyl-xyclopropylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3,3-dimetyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl) pyrolidin-2-carboxylic,

(2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2S,3R,4R,5R)-4-(3-clo-phenyl)-3-(4-clo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-((S)-2-hydroxymetyl-pyrolidin-1-cacbonyl)pyrolidin-3-cacbonitril,

2-(3,4-dimetoxy-phenyl)etyl amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

((R)-1-hydroxymetyl-3-metyl-butyl)-amit axit (2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[2-(cis-2,6-dimetyl-morpholin-4-yl)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-xyclopropyl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac-(3-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-propyl)-carbamic,

(3-amino-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(1-axetyl-piperidin-4-ylamino)-propyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-3-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

(3-hydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-2-metyl-pyrolidin-2-carboxylic.

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclopentylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[2-(2-hydroxy-etoxy)-ethyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-axetyl-amino-ethyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-imidazol-1-yl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-4-hydroxy-3-metyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

xyclopropylmetoxy-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[2-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl) -4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isobutyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(1-etyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5,5-dietyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl) -4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-isopropyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl) -4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butyl-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-brom-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-4-(4-flo-phenyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-4-(2,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-xyclohexylmetyl-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(2,3-diflo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic và

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-3-(3-flo-phenyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-3-(3,4-diclo-phenyl)-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-brom-thiophen-2-yl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((R)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2,3-trimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-but-3-enyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metyl-2-phenyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(5-clo-2-metoxy-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(quinolin-3-ylmetyl)-amit của axit rac(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

4-hydroxy-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-etyl-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-5-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-[5-clo-2-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic,

axit piperidin-4-ylamit trifloaxetic của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-metansulfonylpiperidin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-metyl-cacbonyl-piperidin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-benzoyl-piperidin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

isopropylamit của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-carboxylic.

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng,

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng,

{1-[2-metyl-2-((R)-1-oxiranylmetoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano - 5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-((R)-3-amino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-{2-[(R)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-propylamino)-propoxy]-2-metyl-propyl}-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-{2-[(R)-2-hydroxy-3-(2-hydroxy-1-hydroxymetyl-etyl-amino)-propoxy]-2-metyl-propyl}-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-metyl-2-((S)-1-oxiranylmetoxy)-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano - 5-(2,2-dimetylpropyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-((S)-3-amino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-((S)-2,3-dihydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

{1-[2-((S)-3-dimethylamino-2-hydroxypropoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

axit rac-{(S)-3-[2-(3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-yl)-1,1-dimethyl-etoxy]-2-hydroxy-propylamino}-axetic,

{1-[2-((S)-2-hydroxy-3-methylamino-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl }-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-((R)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propoxy)-2-methyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-((R)-2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-(2-hydroxy-etyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amit của axit rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

2-triflometyl-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

4-(2-oxo-pyrolidin-1-yl)-benzylamit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

(3-hydroxy-2-hydroxymetyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[2-(2-amino-etoxy)-etyl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-metansulfonyl-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-metansulfonyl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-xyclohexylamino-1-carboxylic,

muối của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexylamin trifloaxetic,

rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl - N-metansulfonamit,

rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl - N-metansulfonamit,

rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl - (1,1-dioxo)-2-isothiazolidin,

rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-trans-xyclohexyl - ure

N-[1-(2-hydroxy etyl)-piperidin-4-yl]amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

amit của axit rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-piperidin-1-sulfonic,

axit rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-axetic,

rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-bis-(2-metoxy-etyl)-axetamit,

rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N,N-bis-(2-hydroxy-etyl)-axetamit,

rac 3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N-(3-metoxy-propyl)-axetamit,

rac 2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-axetamit,

rac (2S,3R,4S,5R)-4-(3-clo-2-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-[4-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-etyl)-piperazin-1-cacbonyl]-pyrolidin-3-cacbonitril,

rac 2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N-[2-((S)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-etyl]-axetamit,

rac 2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperazin-1-yl}-N-((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-axetamit,

metyl este của axit rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetic và

muối hydroclorua của axit rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetic.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có:

rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-axetamit,

rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-N,N-bis-(2-hydroxy-etyl)-axetamit,

rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-etyl)-N-metyl-axetamit,

rac 2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-piperidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-propyl)-axetamit,

tert-butyl este của axit rac $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]$ -amino}-axetic,

muối của axit triflo axetic cộng rac $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]$ -amino}-axetic,

carbamoylmetyl-amit của axit rac $(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic}$,

muối axit triflo axetic cộng $\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]$ -amino}-axetic,

etyl este của axit rac $3-\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]$ -amino}-benzoic,

$(3\text{-carbamoyl-phenyl})$ -amit của axit rac $(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic}$

tert-butyl este của axit rac $3-\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-Clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]$ -amino}-benzoic.

axit rac $3-\{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl}]$ -amino}-benzoic,

(3-hydroxymethyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac (3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-propyl)-carbamic,

(3-amino-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(aminosulfonyl-amino)-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac 2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

tert-butyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

etyl este của axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

(2-carbamoyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-carbamoyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

etyl este của axit rac 2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic.

axit rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

axit rac 2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

(3-xyano-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

2-hydroxy-2-metyl-propyl este của axit rac 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

(3-metansulfonylamino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-uredo-propyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-metylsulfanyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(3-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

(3-metansulfinyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

axit 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino }-benzoic,

(3-carbamoyl-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2 -flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2 -flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-amino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-axetyl-amino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

etyl este của axit rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino }-thiazol-4-carboxylic,

(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl) -pyrolidin-2-carboxylic,

(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

(4-metylsulfanyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

(4-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit 4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

axit 4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

axit 4-{{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

(4-carbamoyl-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-carbamoyl-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-metansulfonylamino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-triflo-metansulfonylamino-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(2-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

(6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(2-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

etyl este của axit rac 5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino }-2-flo-benzoic,

[3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-carbamoyl-3-clo-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[3-clo-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-flo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic (3-flo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

(3-clo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-clo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

tert-butyl este của axit rac 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-flo-benzoic,

(4-ethylcarbamoyl-3-flo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

axit rac 4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}}-2-flo-benzoic,

(6-metoxy-pyridin-3-yl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

metyl este của axit rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic,

metyl este của axit rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic,

(4-clo-phenyl)-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-clo-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

(4-clo-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

metyl este của axit rac 4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}}-2-metoxy-benzoic,

axit rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic,

axit rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-metyl)-benzoic,

(4-axetylamino-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-axetylamino-phenyl)-amit của axit(2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(4-metansulfonyl-phenyl)-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

axit rac 4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metoxy-benzoic,

metyl este của axit rac 5-brom-4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metoxy-benzoic,

metyl este của axit rac 4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metyl-benzoic

metyl este của axit rac 2-Clo-4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic.

metyl este của axit rac 4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-triflometyl-benzoic,

axit rac 4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-2-metyl-benzoic,

axit rac 2-Clo-4-{{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

[4-(2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-[1,2,4]thiazol-3-yl)-phenyl]-amit của axit rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-xyclopropyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benzyloxycacbonyl-2-metyl-propyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-metoxycacbonyl-2-metyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dietyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-metyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,6-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-clo-2,5-diflo-phenyl)-3-(3-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metoxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2-etyl-2-hydroxymetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-etyl-oxetan-3-ylmetyl)-pyrolidin - 2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropyl-metyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclopropyl-metyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclobutylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohex-3-enylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-hydroxymetyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[4-(2-hydroxy-etoxy)-2,2-dimetyl-butyl]-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-axetyl-amino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-metansulfonylamino-2,2-dimethyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-benzoyl-amino-2,2-dimethyl-butyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(5-metyl-furan-2-yl)-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[3-(4-metoxy-phenyl)-2,2-dimethyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-2-metyl-propyl]-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-pyrolidin-2-carboxylic

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-metyl-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic.

((S)-3,4-dihydroxy-butyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-[2-metyl-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propyl]-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexyl-metyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

((S)-3,4-dihydroxy-4-metyl-pentyl)-amit của axit 2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-(3-hydroxy-azetidin-1-cacbonyl)-pyrolidin-3-cacbonitril,

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic ,

amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

metyl este của axit rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-nicotinic,

rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-N-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-nicotinamit,

(6-axetylamino-pyridin-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl) -pyrolidin-2-carboxylic,

(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[5-((S)-1,2-dihydroxy-etyl)-pyrazin-2-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl) -pyrolidin-2-carboxylic,

(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(4-hydroxy-2,2-dimetyl-butyl)-pyrolidin-2-carboxylic

metyl este của axit rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-furan-2-carboxylic.

axit rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-furan-2-carboxylic,

amit của axit rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-furan-2-carboxylic,

(6-clo-pyridazin-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-metyl-pyridin-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

metyl este của axit rac-5-{\[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic,

axit rac-5-{\[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic,

axit 5-{\[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-thiophen-2-carboxylic,

(2-metoxi-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

(2-hydroxy-pyridin-4-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

(4-axetyl-phenyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(2-brom-axetyl)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[4-(2- dimetyl-amino-axetyl)-phenyl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

axit rac-(5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-axetic,

axit rac-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-1-yl)-axetic,

(1H-imidazol-4-ylmetyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-clo-2-flo-phenyl)-3-(4-clo-2-flo-phenyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-5-(2-oxa-6-aza-spiro[3.3]heptan-6-cacbonyl)-pyrolidin-3-cacbonitril,

axit rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl) -4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-azetidin-carboxylic,

(2-[1,2,3]triazol-1-yl-etyl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(1-carbamoylmetyl-1H-pyrazol-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic

[1-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic.

(3-metansulfonylamino-propyl)-amit của axit rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

{1-[2-((S)-3-dimetyl-amino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit (2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng,

{1-[2-((S)-3-dimetyl-amino-2-hydroxy-propoxy)-2-metyl-propyl]-1H-pyrazol-3-yl}-amit của axit (2S,3R,4S,5R)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic không đối xứng,

axit rac-1-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-xyclopropan carboxylic,

[1-(4-hydroxy-piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-axetyl-thiophen-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

(2-carbamoyl-thiophen-3-yl)-amit của axit rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

[1-((S)-3-dimethylamino-2-hydroxy-propyl)-1H-pyrazol-3-yl]-amit của axit
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-
(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carboxylic,

axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-
4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic

axit rac-[4-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-
phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-pyrazol-
1-ylmetyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-axetic.

axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-
4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

metyl este của axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-
2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-
benzoic,

axit rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-
4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

metyl este của axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-
clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-
amino}-benzoic,

axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-clo-4-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-
4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

metyl este của axit rac-4-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-
flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-
benzoic,

thuộc axit rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-brom-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

metyl este của axit rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic,

axit rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic và

metyl este của axit rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(1-metyl-xyclohexylmetyl)-pyrolidin-2-cacbonyl]-amino}-benzoic.

8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 cùng với các tá dược hoặc các chất mang dược dụng.