



(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)



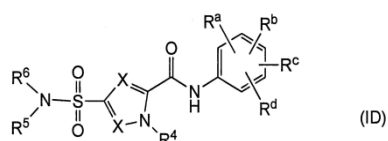
1-0023454

(51)⁷ C07D 207/40; A61K 31/401; A61P
31/00

(13) B

- (21) 1-2015-04402 (22) 16/05/2014
(86) PCT/EP2014/060102 16/05/2014 (87) WO2014/184350 20/11/2014
(30) 13168291.6 17/05/2013 EP; 13175181.0 04/07/2013 EP; 13182281.9
29/08/2013 EP; 13191209.9 31/10/2013 EP; 13198160.7 18/12/2013 EP;
14157900.3 05/03/2014 EP
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/03/2016 336A
(73) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)
Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, Ireland
(72) VANDYCK, Koen (BE); HACHÉ, Geerwin, Yvonne, Paul (BE); LAST, Stefaan,
Julien (BE); MC GOWAN, David, Craig (US); ROMBOUTS, Geert (BE);
VERSCHUEREN, Wim, Gaston (BE); RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard (FR)
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

- (54) HỢP CHẤT SULPHAMOYLPYROLAMIT, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT
SULPHAMOYLPYROLAMIT, VÀ SẢN PHẨM CHỨA HỢP CHẤT
SULPHAMOYLPYROLAMIT VÀ CHẤT ỨC CHẾ VIRUT VIÊM GAN B KHÁC
ĐỂ ĐIỀU TRỊ SỰ LÂY NHIỄM VIÊM GAN B
(57) Sáng chế đề cập đến chất ức chế sự sao chép của virus viêm gan B (HBV) có công
thức (ID):



bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể, và muối, hydrat, solvat của chúng, trong đó X, Ra đến Rd và R4 đến R6 có nghĩa như được xác định trong bản mô tả sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất này, dược phẩm chứa chúng, và hợp chất này được sử dụng ở dạng riêng lẻ hoặc ở dạng kết hợp với các chất ức chế HBV khác để điều trị bệnh HBV.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế sự sao chép của virus viêm gan B (HBV: hepatitis B virus), quy trình điều chế hợp chất này, được phẩm chứa chúng, và hợp chất này được sử dụng ở dạng riêng lẻ hoặc ở dạng kết hợp với các chất ức chế HBV khác để điều trị bệnh HBV.

Tình trạng kỹ thuật được đề cập

Virus viêm gan B (HBV) là một virus ADN chuỗi kép (dsADN) một phần và có vỏ, thuộc họ Hepadnavirus (*Hepadnaviridae*). Hệ gen của nó chứa 4 khung đọc chồng lặp: gen trước lõi/lõi; gen polymeraza; các gen L, M và S mã hóa 3 protein vỏ; và gen X.

Khi lây nhiễm, hệ gen ADN chuỗi kép một phần (ADN vòng tháo xoắn; rcADN) được chuyển hóa thành ADN vòng đóng cộng hóa trị (cccADN) trong nhân của tế bào chủ và các mRNA của virus được phiên mã. Khi đã được bao trong vỏ, ARN tiền hệ gen (pgARN), mà cũng mã hóa protein lõi và Pol, đóng vai trò làm khuôn cho quá trình phiên mã ngược giúp tái tạo hệ gen dsADN một phần (rcADN) trong capsit nhân.

HBV gây ra dịch bệnh ở các khu vực thuộc châu Á và châu Phi, và là loài đặc hữu ở Trung Quốc. HBV đã lây nhiễm khoảng 2 tỷ người trên thế giới, trong đó khoảng 350 triệu người đã phát triển sự nhiễm bệnh mạn tính. Virus này gây bệnh viêm gan B, và sự nhiễm bệnh mạn tính có tương quan với nguy cơ tăng cao về phát triển bệnh xơ gan và caxinom tế bào gan.

Sự lây truyền virus viêm gan B là do tiếp xúc với máu hoặc dịch cơ thể bị lây nhiễm, trong khi ADN của virus đã được phát hiện thấy trong nước bọt, nước mắt và nước tiểu của vật mang bệnh mạn tính với hiệu giá ADN cao trong huyết thanh.

Đã có vacxin có hiệu quả và có khả năng dung nạp tốt, nhưng các lựa chọn điều trị trực tiếp hiện đang bị hạn chế ở interferon và các chất kháng virus sau: tenofovir, lamivudin, adefovir, entecavir và telbivudin.

Ngoài ra, các heteroaryldihydropyrimidin (HAP) cũng đã được nhận diện là lớp chất ức chế HBV trong các mô hình động vật và giống cấy mô (Weber et al., Antiviral Res. 54: 69–78). N-(3-clophenyl)-1-metyl-4-[[[(1-metyletyl)amino]sulfonyl]-1H-pyrol-2-carboxamit [CAS1208400-27-4] đã được bán trên thị trường.

WO2013/006394, được công bố ngày 10 tháng 01 năm 2013, đề cập đến phân lớp sulphamoylarylamit có hoạt tính kháng HBV. WO2013/096744, được công bố ngày 26 tháng 06 năm 2013, đề cập đến các hợp chất có hoạt tính kháng HBV.

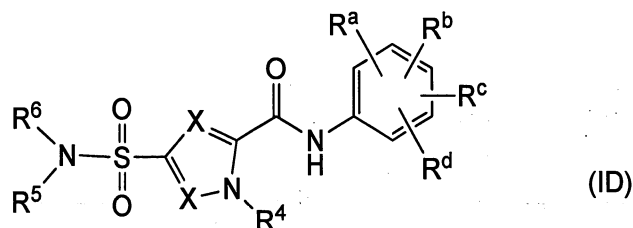
Ngoài ra, WO2014/033170 và WO2014/033176, được công bố ngày 06 tháng 03 năm 2014, cũng đề cập đến các hợp chất khác có hoạt tính kháng HBV.

Một số vấn đề trong số các vấn đề mà các chất kháng virus HBV trực tiếp có thể phải đối mặt bao gồm độc tính, khả năng gây đột biến, không có tính chọn lọc, hiệu quả kém, độ sinh khả dụng kém và khó tổng hợp.

Cần có chất ức chế HBV khác mà có thể khắc phục được ít nhất một trong số các nhược điểm nêu trên, hoặc có các ưu điểm khác như hiệu lực tăng hoặc phổ an toàn tăng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (ID):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hỗn hợp của chúng, trong đó:

mỗi X độc lập là CR⁷;

R^a, R^b và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₁-C₃alkyl và C₃-C₄cycloalkyl;

R^d là hydro hoặc flo;

R⁴ là hydro, C₁-C₃alkyl hoặc C₃-C₄cycloalkyl;

R⁵ là hydro;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₂-C₆alkyl, C₁-C₄alkyl-R⁸ được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, C₁-C₄alkyl-R⁹ được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, và vòng no dạng một vòng hoặc dạng đa vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C₂-C₆alkyl này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo, R⁹, R¹⁰ và C₁-C₄alkyl được thể tùy ý bằng R¹⁰;

R⁷ là hydro, -CN, flo, clo, brom, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, C₁-C₃alkyl được thể tùy ý bằng metoxy, C₂-C₃alkenyl hoặc C₃-C₄cycloalkyl;

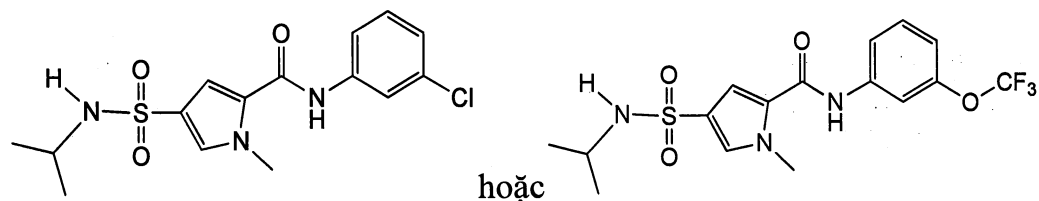
R⁸ là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều C₁-C₄alkyl được thể tùy ý bằng R¹⁰;

R⁹ là C₁-C₄alkyloxy, -SO₂-metyl, -C(=O)-OR¹¹ hoặc -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ là -CN, -OH, flo, -CHF₂, -CH₂F hoặc -CF₃;

R¹¹ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này không phải là:

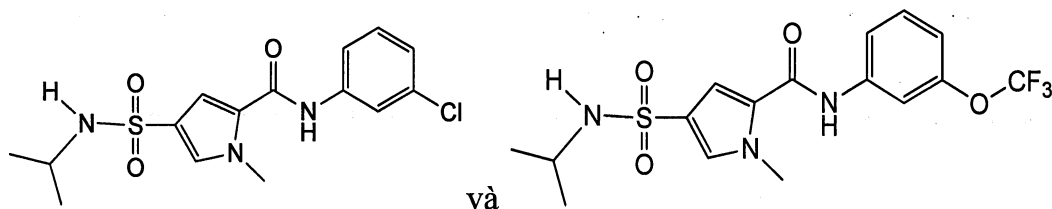


Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (ID) và chất mang được dụng.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (ID) để sử dụng làm thuốc, tốt hơn là để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự lây nhiễm HBV ở động vật có vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tổ hợp chứa hợp chất có công thức (ID) và chất ức chế HBV khác.

Dược phẩm và tổ hợp chứa hợp chất có công thức (ID) được sáng chế đề xuất bao gồm dược phẩm và tổ hợp chứa:



Định nghĩa

Các thuật ngữ " C_{1-x} alkyl" và C_1-C_x alkyl có thể được sử dụng theo cách thay thế cho nhau.

Thuật ngữ " C_{1-3} alkyl", dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm, chỉ gốc hydrocarbonyl có công thức C_nH_{2n+1} trong đó n là số nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Trong trường hợp C_{1-3} alkyl được kết hợp với gốc khác, thuật ngữ này chỉ công thức C_nH_{2n} . Nhóm C_{1-3} alkyl chứa 1 đến 3 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 1 đến 2 nguyên tử cacbon. C_{1-3} alkyl bao gồm tất cả các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, và do đó bao gồm các nhóm ví dụ như metyl, etyl, *n*-propyl và *i*-propyl.

C_{1-4} alkyl, dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm, chỉ gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon như nhóm được xác định cho C_{1-3} alkyl và butyl và các nhóm tương tự.

C_{1-6} alkyl và C_{2-6} alkyl, dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm, chỉ gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon như các nhóm được xác định cho C_{1-4} alkyl và pentyl, hexyl, 2-metylbutyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ " C_{2-3} alkenyl", dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm, chỉ gốc hydrocacbon chứa 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon có ít nhất một liên kết đôi trong đó, và do đó bao gồm, ví dụ, etenyl (vinyl), 1-propenyl và 2-propenyl.

Thuật ngữ " C_{1-3} alkyloxy", dưới dạng nhóm hoặc một phần của nhóm, chỉ gốc có công thức $-OR^c$ trong đó R^c là C_{1-3} alkyl. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về C_{1-3} alkyloxy.

alkyloxy thích hợp bao gồm metyloxy (cả metoxy), etyloxy (cả etoxy), propyloxy và isopropyloxy.

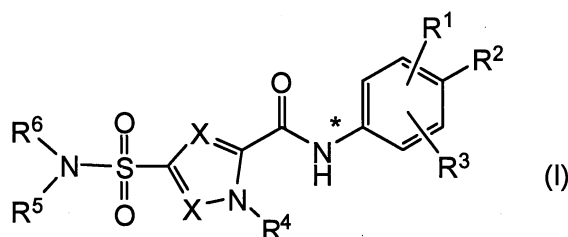
Trong bản mô tả này, thuật ngữ “vòng no dạng một vòng hoặc dạng đa vòng có 3 đến 7 cạnh” nghĩa là hydrocacbon vòng no có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử cacbon và là thuật ngữ chung cho xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl (dạng một vòng) và hệ vòng ngưng tụ hoặc hệ vòng spiro có 2 hoặc nhiều vòng no với tối đa 7 nguyên tử cacbon (dạng đa vòng). Vòng no này tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, sao cho ít nhất một nguyên tử cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, cụ thể là từ N và O. Ví dụ bao gồm oxetan, tetrahydro-2H-pyran, piperidin, tetrahydrofuran, morpholin, thiolan 1,1-dioxit và pyrrolidin. Được ưu tiên là hydrocacbon dạng vòng no có 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon và 1 nguyên tử oxy. Ví dụ bao gồm oxetan và tetrahydrofuran.

Cần phải lưu ý rằng các chất đồng phân khác nhau của các dị vòng khác nhau có thể tồn tại trong các định nghĩa được sử dụng trong bản mô tả này. Ví dụ, nếu không được chỉ rõ về mặt cấu trúc theo tên hoặc cấu trúc hóa học, thì pyrrol có thể là 1H-pyrrol hoặc 2H-pyrrol.

Thuật ngữ halo và halogen là thuật ngữ chung cho flo, clo, brom hoặc iot. Halogen được ưu tiên là brom, flo và clo.

Cũng cần phải lưu ý rằng các vị trí gốc trên gốc phân tử bất kỳ được sử dụng trong các định nghĩa này có thể là vị trí bất kỳ trên gốc này, miễn là nó ổn định về mặt hóa học. Ví dụ, pyridyl bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl; pentyl bao gồm 1-pentyl, 2-pentyl và 3-pentyl.

Các vị trí được thể hiện trên phenyl (ví dụ, *ortho*, *meta* và/hoặc *para*) được thể hiện so với liên kết nối phenyl với cấu trúc chính. Ví dụ, đối với vị trí *para* R², vị trí được thể hiện so với nitơ (*) được nối với cấu trúc chính:



Khi giá trị biến đổi bất kỳ (ví dụ, halogen hoặc $C_{1-4}alkyl$) xuất hiện nhiều hơn một lần ở phần tử bất kỳ, thì mỗi định nghĩa là độc lập.

Để sử dụng trong điều trị bệnh, muối của hợp chất có công thức (ID) là muối trong đó ion đối là được dụng hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý. Tuy nhiên, muối có ion đối không được dụng cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong điều chế hoặc tinh chế hợp chất được dụng có công thức (ID). Tất cả các muối, dù là được dụng hay không, đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Các dạng muối cộng được dụng hoặc dung nạp được về mặt sinh lý mà hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành có thể được điều chế một cách thuận tiện bằng cách sử dụng axit thích hợp, như, ví dụ, axit hữu cơ như axit hydrohalic, ví dụ, axit clohydric hoặc bromhydric; sulfuric; hemisulphuric, nitric; phosphoric và axit tương tự; hoặc axit hữu cơ như, ví dụ, axetic, aspartic, dodeoxylsulphuric, heptanoic, hexanoic, nicotinic, propanoic, hydroxyaxetic, lactic, pyruvic, oxalic, malonic, suxinic, maleic, fumaric, malic, tartric, xitric, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, *p*-toluensulfonic, xyclamic, salixylic, *p*-aminosalixylic, pamoic và axit tương tự.

Ngược lại, các dạng muối cộng axit nêu trên có thể được chuyển hóa bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp thành dạng bazơ tự do.

Thuật ngữ “muối” cũng bao gồm các hydrat và các dạng cộng dung môi mà hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành. Ví dụ về các dạng này là, ví dụ, hydrat, alcoholat và dạng tương tự.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng hỗn biến của chúng. Ví dụ, dạng hỗn biến của nhóm amit ($-C(=O)-NH-$) là iminoalcohol ($-C(OH)=N-$). Dạng hỗn biến, mặc dù không được thể hiện một cách rõ ràng trong các công thức cấu trúc được mô tả trong bản mô tả này, được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ dạng đồng phân hóa học lập thể của hợp chất theo sáng chế, như được sử dụng ở trên, chỉ tất cả các hợp chất có thể tồn tại, cấu thành từ các nguyên tử giống nhau được liên kết bởi trình tự liên kết giống nhau nhưng có cấu trúc ba chiều khác nhau mà không thay thế được cho nhau mà hợp chất theo sáng chế có thể có. Trừ khi có quy định khác hoặc được đề cập theo cách khác, ký hiệu hóa học của hợp chất bao gồm hỗn hợp của tất cả các dạng đồng phân hóa học lập thể có thể tồn tại mà hợp chất đã nêu có thể có. Hỗn hợp này có thể chứa tất cả các chất đồng phân không đối

quang và/hoặc các chất đồng phân đối ảnh của cấu trúc phân tử cơ bản của hợp chất đã nêu. Tất cả các dạng đồng phân hóa học lập thể của hợp chất theo sáng chế, cả ở dạng tinh khiết hoặc ở dạng hỗn hợp với nhau, đều được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế.

Dạng đồng phân lập thể tinh khiết của hợp chất và hợp chất trung gian nêu trong bản mô tả này được định nghĩa là chất đồng phân về cơ bản không chứa dạng đồng phân đối ảnh hoặc dạng đồng phân không đối quang có cùng cấu trúc phân tử cơ bản của hợp chất hoặc hợp chất trung gian đã nêu. Cụ thể, thuật ngữ 'tinh khiết về mặt đồng phân lập thể' liên quan đến hợp chất hoặc hợp chất trung gian có độ dư đồng phân lập thể là ít nhất 80% (tức là, một chất đồng phân chiếm tối thiểu 90% và các chất đồng phân có thể có còn lại chiếm tối đa 10%) cho đến độ dư đồng phân lập thể là 100% (tức là, một chất đồng phân chiếm 100% và không có chất đồng phân khác), cụ thể hơn là liên quan đến hợp chất hoặc hợp chất trung gian có độ dư đồng phân lập thể nằm trong khoảng từ 90% đến 100%, thậm chí cụ thể hơn nữa là có độ dư đồng phân lập thể nằm trong khoảng từ 94% đến 100%, và cụ thể nhất là có độ dư đồng phân lập thể nằm trong khoảng từ 97% đến 100%. Các thuật ngữ 'tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh' và 'tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang' cần phải được hiểu theo cách tương tự, nhưng liên quan đến độ dư đồng phân đối ảnh và độ dư đồng phân không đối quang, một cách tương ứng, của hỗn hợp đã nêu.

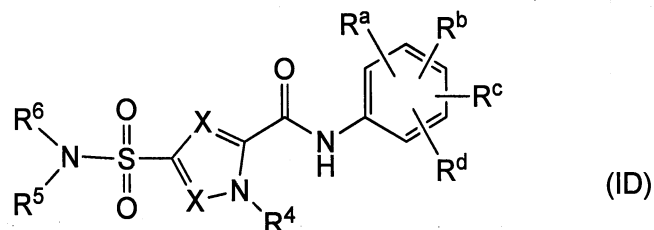
Dạng đồng phân lập thể tinh khiết của hợp chất và hợp chất trung gian theo sáng chế có thể được thu nhận bằng cách áp dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, chất đồng phân đối ảnh có thể được tách khỏi nhau bằng cách kết tinh chọn lọc muối đồng phân không đối quang của chúng với axit hoặc bazơ quay quang. Ví dụ về chúng là axit tartric, axit dibenzoyltartric, axit ditoluoyltartric và axit camphosulfonic. Theo cách khác, chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng các kỹ thuật sắc ký sử dụng pha tĩnh không đối xứng. Dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết này cũng có thể thu được từ dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết tương ứng của nguyên liệu đầu thích hợp, với điều kiện là phản ứng xảy ra theo cách lập thể đặc thù. Tốt hơn là, khi một chất đồng phân lập thể đặc thù được mong muốn, thì hợp chất này sẽ được tổng hợp bằng phương pháp điều chế lập thể đặc thù. Các phương pháp này sử dụng một cách thuận lợi nguyên liệu đầu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Các dạng đồng phân không đối quang có công thức (ID) có thể được thu nhận một cách riêng rẽ bằng các phương pháp thông thường. Các phương pháp tách vật lý thích hợp mà có thể được sử dụng một cách thuận lợi là, ví dụ, kết tinh chọn lọc và sắc ký, ví dụ, kỹ thuật sắc ký cột.

Sáng chế cũng được dự định là bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử xuất hiện trên hợp chất theo sáng chế. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng có số khối lượng khác nhau. Ví dụ chung và không nhằm làm giới hạn sáng chế là các chất đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri. Chất đồng vị của cacbon bao gồm C-13 và C-14.

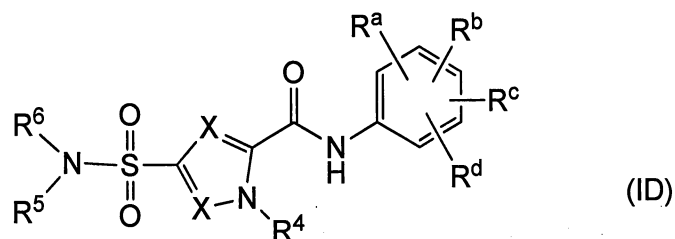
Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, bất cứ khi nào được sử dụng, thuật ngữ “hợp chất có công thức (ID)”:



hoặc “hợp chất được đề xuất”, “hợp chất theo sáng chế” hoặc thuật ngữ tương tự, có nghĩa là bao gồm hợp chất có công thức chung (ID), (IA), (IB), (IC), (I), (Ia), (II), (III), muối, các dạng đồng phân lập thể và các hỗn hợp triệt quang hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng.

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



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hỗn biến của chúng, trong đó:

mỗi X độc lập là CR⁷;

R^a, R^b và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, -CHF₂, -CF₂-methyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₁-C₃alkyl và C₃-C₄cycloalkyl;

R^d là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro, C_1 - C_3 alkyl hoặc C_3 - C_4 xycloalkyl;

R^5 là hydro;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_2 - C_6 alkyl, C_1 - C_4 alkyl- R^8 được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, C_1 - C_4 alkyl- R^9 được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, và vòng no dạng một vòng hoặc dạng đa vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C_2 - C_6 alkyl này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo, R^9 , R^{10} và C_1 - C_4 alkyl được thể tùy ý bằng R^{10} ;

R^7 là hydro, -CN, flo, clo, brom, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, C_1 - C_3 alkyl được thể tùy ý bằng metoxy, C_2 - C_3 alkenyl hoặc C_3 - C_4 xycloalkyl;

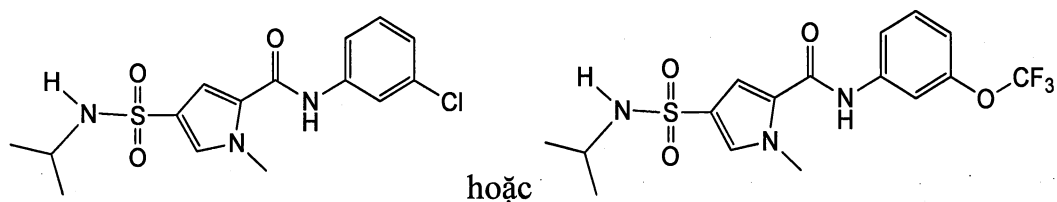
R^8 là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều C_1 - C_4 alkyl được thể tùy ý bằng R^{10} ;

R^9 là C_1 - C_4 alkyloxy, -SO₂-metyl, -C(=O)-OR¹¹ hoặc -C(=O)-N(R¹¹)₂;

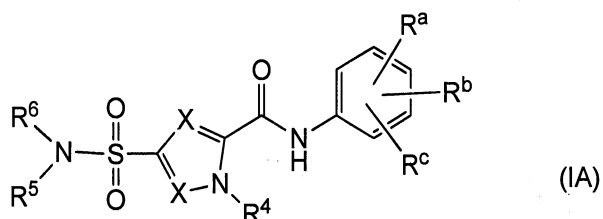
R^{10} là -CN, -OH, flo, -CHF₂, -CH₂F hoặc -CF₃;

R^{11} là hydro hoặc C_1 - C_3 alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này không phải là:



Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IA):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hổ biến của chúng, trong đó:

mỗi X độc lập là CR⁷;

R^a, R^b và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₁-C₃alkyl và C₃-C₄xycloalkyl;

R⁴ là hydro, C₁-C₃alkyl hoặc C₃-C₄xycloalkyl;

R⁵ là hydro;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₂-C₆alkyl, C₁-C₄alkyl-R⁸ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, C₁-C₄alkyl-R⁹ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, và vòng no dạng một vòng hoặc dạng đa vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C₂-C₆alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo, R⁹, R¹⁰ và C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁷ là hydro, -CN, flo, clo, brom, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, C₁-C₃alkyl hoặc C₃-C₄xycloalkyl;

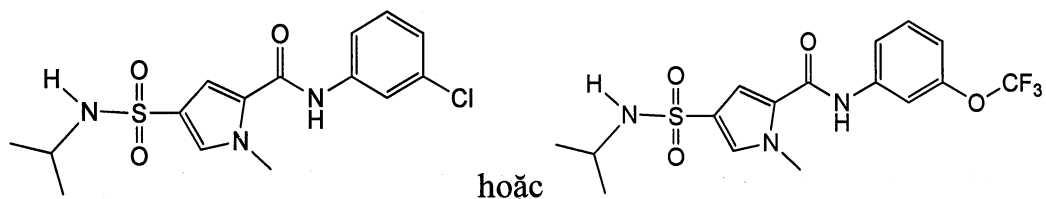
R⁸ là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁹ là C₁-C₄alkyloxy, -SO₂-metyl, -C(=O)-OR¹¹ hoặc -C(=O)-N(R¹¹)₂;

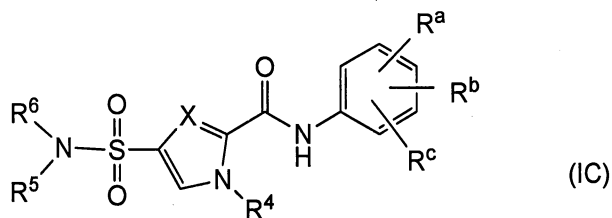
R¹⁰ là -CN, -OH, flo, -CHF₂, -CH₂F hoặc -CF₃;

R¹¹ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này không phải là:



Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IC):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hỗn biến của chúng, trong đó:

X là CR⁷;

R^a, R^b và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₁-C₃alkyl và C₃-C₄xycloalkyl;

R⁴ là hydro, C₁-C₃alkyl hoặc C₃-C₄xycloalkyl;

R⁵ là hydro;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₂-C₆alkyl, C₁-C₄alkyl-R⁸ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, C₁-C₄alkyl-R⁹ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, và vòng no dạng một vòng hoặc dạng đa vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C₂-C₆alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo, R⁹, R¹⁰ và C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁷ là hydro, -CN, flo, clo, brom, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, C₁-C₃alkyl hoặc C₃-C₄xycloalkyl;

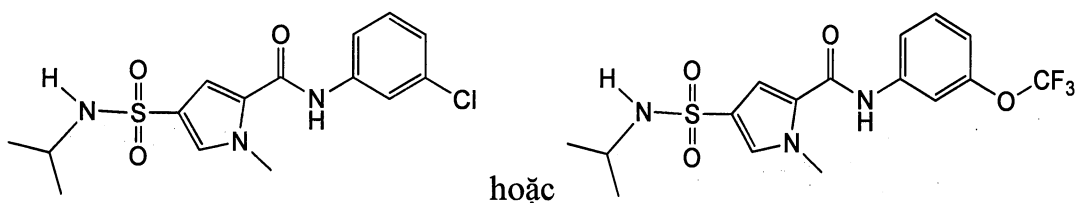
R⁸ là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁹ là C₁-C₄alkyloxy, -SO₂-metyl, -C(=O)-OR¹¹ hoặc -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ là -CN, -OH, flo, -CHF₂, -CH₂F hoặc -CF₃;

R¹¹ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này không phải là:



Được quan tâm là các hợp chất theo sáng chế trong đó:

R^a , R^b và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2$ -metyl, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$ và C_1 - C_3 alkyl;

R^4 là hydro hoặc metyl;

R^5 là hydro;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_2 - C_6 alkyl và vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C_2 - C_6 alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-\text{OH}$, flo, oxo, R^9 , R^{10} và C_1 - C_4 alkyl được thế tùy ý bằng R^{10} ;

R^7 là hydro, $-\text{CN}$, flo, clo, brom, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2$ -metyl, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$ hoặc metyl;

R^9 là C_1 - C_4 alkyloxy, $-\text{SO}_2$ -metyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{11}$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$;

R^{10} là $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, flo, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$ hoặc $-\text{CF}_3$;

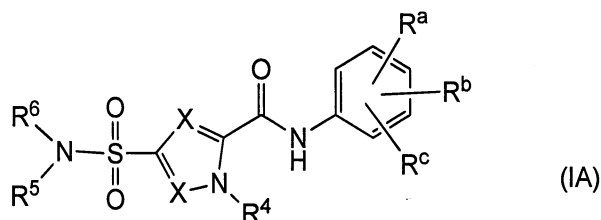
R^{11} là hydro hoặc C_1 - C_3 alkyl.

Phương án khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (ID), (IA) hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ trong số các phương án còn lại, trong đó một hoặc nhiều giới hạn sau được áp dụng:

- (a) R^4 là C_1 - C_3 alkyl, tốt hơn là metyl; R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_2 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo; và R^7 là hydro flo, clo hoặc C_1 - C_3 alkyl, tốt hơn là hydro flo, clo hoặc metyl.
- (b) R^b là hydro hoặc flo.
- (c) R^a và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo $-\text{CN}$ và metyl.
- (d) R^b là hydro hoặc flo và R^a và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo và $-\text{CN}$.

- (e) R⁶ chứa vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một oxy, cụ thể hơn, R⁶ là vòng no có 4 hoặc 5 cạnh chứa một oxy, vòng no có 4 hoặc 5 cạnh này được thế tùy ý bằng C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰.
- (f) R⁶ chứa C₃-C₆alkyl mạch nhánh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, hoặc trong đó R⁶ chứa C₃-C₆cycloalkyl, trong đó C₃-C₆cycloalkyl này được thế bằng một hoặc nhiều flo hoặc được thế bằng C₁-C₄alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo, hoặc trong đó R⁶ chứa C₃-C₆cycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc được thế bằng C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo.
- (g) R⁶ chứa C₃-C₆alkyl mạch nhánh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, hoặc R⁶ chứa C₃-C₆cycloalkyl, trong đó C₃-C₆cycloalkyl này được thế bằng một hoặc nhiều flo hoặc được thế bằng C₁-C₄ được thế bằng một hoặc nhiều flo. Cụ thể hơn, R⁶ là C₃-C₆alkyl mạch nhánh được thế bằng một hoặc nhiều flo.
- (h) R⁴ là C₁-C₃alkyl, tốt hơn là metyl; R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₂-C₆alkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo; và R⁷ là hydro, flo, clo hoặc C₁-C₃alkyl, tốt hơn là hydro flo, clo hoặc metyl.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IA):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hỗn biến của chúng, trong đó:

mỗi X độc lập là CR⁷;

R^a, R^b và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN và metyl;

R⁴ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl;

R⁵ là hydro;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₂-C₆alkyl, C₁-C₄alkyl-R⁸ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, C₁-C₄alkyl-R⁹ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, và vòng no dạng một vòng hoặc dạng đa vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên

tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C₂-C₆alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo, R⁹, R¹⁰ và C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁷ là hydro, metyl, CN, flo hoặc clo;

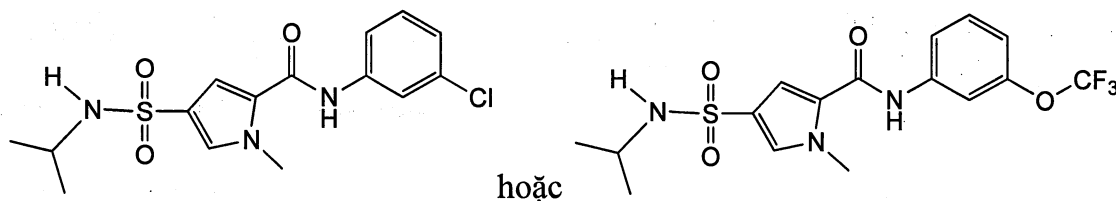
R⁸ là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁹ là C₁-C₄alkyloxy, -SO₂-metyl, -C(=O)-OR¹¹ hoặc -C(=O)-N(R¹¹)₂;

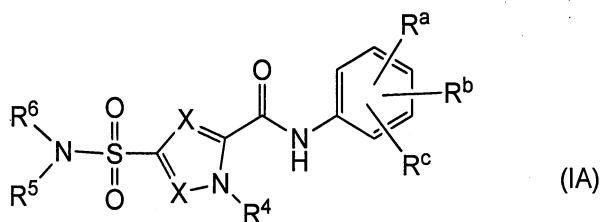
R¹⁰ là -CN, -OH, flo, -CHF₂, -CH₂F hoặc -CF₃;

R¹¹ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này không phải là:



Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (IA):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hỗn biến của chúng, trong đó:

mỗi X độc lập là CR⁷;

R^a, R^b và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN và metyl;

R⁴ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl;

R⁵ là hydro;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_2-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkyl- R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, C_1-C_4 alkyl- R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, và vòng no dạng một vòng hoặc dạng đa vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C_2-C_6 alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo, R^9 , R^{10} và C_1-C_4 alkyl được thế tùy ý bằng R^{10} ;

R^7 là hydro, metyl, flo hoặc clo;

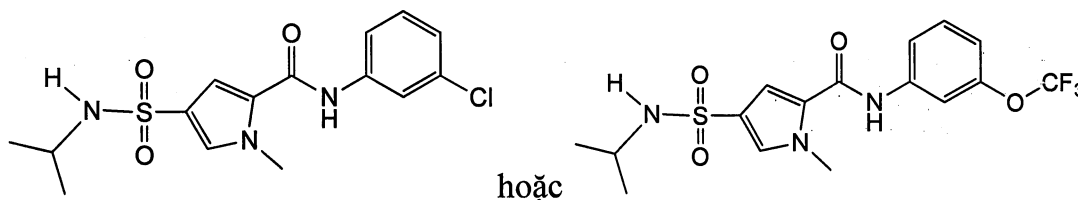
R^8 là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C_1-C_4 alkyl được thế tùy ý bằng R^{10} ;

R^9 là C_1-C_4 alkyloxy, $-SO_2$ -metyl, $-C(=O)-OR^{11}$ hoặc $-C(=O)-N(R^{11})_2$;

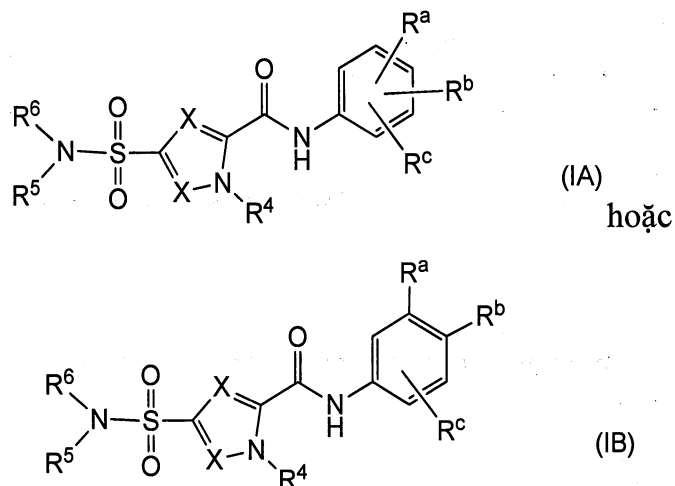
R^{10} là -CN, -OH, flo, $-CHF_2$, $-CH_2F$ hoặc $-CF_3$;

R^{11} là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này không phải là:



Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hỗn biến của chúng, trong đó:

mỗi X độc lập là CR⁷;

R^a, R^b và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN và metyl;

R⁴ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl;

R⁵ là hydro;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₂-C₆alkyl, C₁-C₄alkyl-R⁸ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, C₁-C₄alkyl-R⁹ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, và vòng no dạng một vòng hoặc dạng đa vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C₂-C₆alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo, R⁹, R¹⁰ và C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁷ là hydro, metyl, flo hoặc clo;

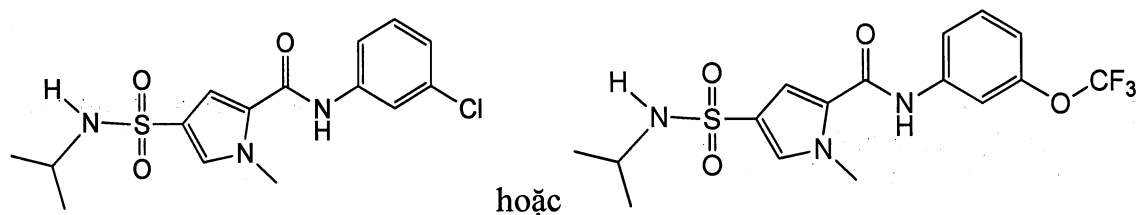
R⁸ là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁹ là C₁-C₄alkyloxy, -SO₂-metyl, -C(=O)-OR¹¹ hoặc -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ là -CN, -OH, flo, -CHF₂, -CH₂F hoặc -CF₃;

R¹¹ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này không phải là:



Theo một phương án của hợp chất theo sáng chế, R⁴ là metyl.

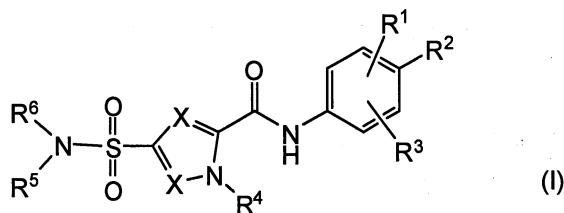
Theo phương án khác của hợp chất theo sáng chế, R^b là hydro hoặc flo. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó R^a và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

hydro, flo, clo -CN và metyl. Tốt hơn là, R^b là hydro hoặc flo, và R^a và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo và -CN.

Theo một phương án của hợp chất theo sáng chế, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_2 - C_6 alkyl, C_1 - C_4 alkyl- R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, C_1 - C_4 alkyl- R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, và vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C_2 - C_6 alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo, R^9 , R^{10} và C_1 - C_4 alkyl được thế tùy ý bằng R^{10} . Theo phương án khác, R^6 chứa vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một oxy, cụ thể hơn, R^6 là vòng no có 5 cạnh chứa một oxy, vòng no có 5 cạnh này được thế tùy ý bằng C_1 - C_4 alkyl được thế tùy ý bằng R^{10} .

Theo một phương án của hợp chất theo sáng chế, R^6 chứa C_3 - C_6 alkyl mạch nhánh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, hoặc R^6 chứa C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó C_3 - C_6 xycloalkyl này được thế bằng một hoặc nhiều flo hoặc được thế bằng C_1 - C_4 được thế bằng một hoặc nhiều flo. Cụ thể hơn, R^6 là C_3 - C_6 alkyl mạch nhánh được thế bằng một hoặc nhiều flo.

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



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hổ biến của chúng, trong đó:

mỗi X độc lập là CR^7 ;

R^2 là hydro, CN, clo hoặc flo;

R^1 và R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN và metyl, trong đó tối đa một trong số R^1 , R^2 và R^3 là hydro nếu một trong số R^1 và R^3 là clo hoặc $-OCF_3$;

R^4 là hydro hoặc C_1 - C_3 alkyl;

R^5 là hydro;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_2-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkyl- R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, C_1-C_4 alkyl- R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, và vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc $-C_2-C_6$ alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo và C_1-C_4 alkyl được thế tùy ý bằng R^{10} ;

R^7 là hydro, metyl, flo hoặc clo;

R^8 là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C_1-C_4 alkyl được thế tùy ý bằng R^{10} ;

R^9 là C_1-C_4 alkyloxy, $-SO_2$ -metyl, $-C(=O)-OR^{11}$ hoặc $-C(=O)-N(R^{11})_2$;

R^{10} là -CN, -OH, flo, $-CHF_2$, $-CH_2F$ hoặc $-CF_3$;

R^{11} là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được đề xuất trong đó:

mỗi X độc lập là CR^7 ;

R^2 là hydro, CN hoặc flo;

R^1 và R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, -CN và metyl, trong đó tối đa một trong số R^1 , R^2 và R^3 là hydro nếu một trong số R^1 và R^3 là clo;

R^4 là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl;

R^5 là hydro;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_2-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkyl- R^8 , C_1-C_4 alkyl- R^9 và vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc $-C_2-C_6$ alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này

độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo và C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁷ là hydro, metyl, flo hoặc clo;

R⁸ là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁹ là -C(=O)-OR¹¹ hoặc -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ là -CN, -OH, flo, -CHF₂, -CH₂F hoặc -CF₃; và

R¹¹ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) được đề xuất trong đó:

mỗi X độc lập là CR⁷;

R² là hydro hoặc flo;

R¹ và R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, CHF₂, CH₂F, CF₃ và metyl, trong đó tối đa một trong số R¹, R² và R³ là hydro;

R⁴ là hydro hoặc metyl;

R⁵ là hydro;

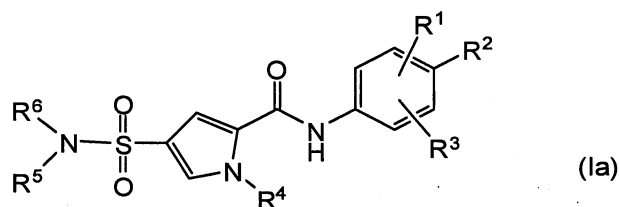
R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₂-C₆alkyl, C₁-C₃alkyl-R⁸ và vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C₂-C₆alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH, flo và C₁-C₄alkyl;

R⁷ là hydro, metyl, flo hoặc clo;

R⁸ là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức (I), ít nhất một X là CH.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (Ia):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hỗn biến của chúng, trong đó:

R^2 là hydro, CN hoặc flo;

R^1 và R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ và metyl, trong đó tối đa một trong số R^1 , R^2 và R^3 là hydro nếu một trong số R^1 và R^3 là clo;

R^4 là hydro hoặc C_1 - C_3 alkyl;

R^5 là hydro;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_2 - C_6 alkyl, C_1 - C_4 alkyl- R^8 , C_1 - C_4 alkyl- R^9 và vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc $-\text{C}_2$ - C_6 alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $-\text{OH}$, flo, oxo và C_1 - C_4 alkyl được thế tùy ý bằng R^{10} ;

R^7 là hydro, metyl, flo hoặc clo;

R^8 là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C_1 - C_4 alkyl được thế tùy ý bằng R^{10} ;

R^9 là $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{11}$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$;

R^{10} là $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, flo, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$ hoặc $-\text{CF}_3$;

R^{11} là hydro hoặc C_1 - C_3 alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án thứ cấp, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó:

R^2 là hydro hoặc flo;

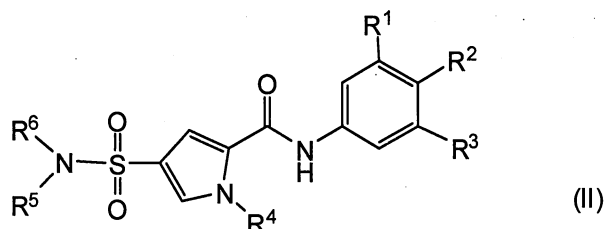
R^1 và R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, CHF_2 , CH_2F , CF_3 và metyl, trong đó tối đa một trong số R^1 , R^2 và R^3 là hydro;

R^4 là hydro hoặc metyl;

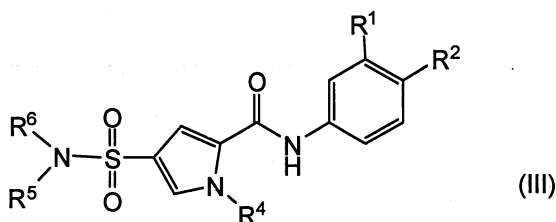
R^5 là hydro;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkyl và vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH và $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl.

Theo khía cạnh khác, hợp chất theo sáng chế được thể hiện bằng công thức (II):



Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế được thể hiện bằng công thức (III):



Đối với cả hợp chất có công thức (II) và (III):

R^2 là hydro, CN hoặc flo;

R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, brom, clo, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ và metyl, trong đó nếu R^1 là clo, thì R^2 không phải là hydro;

R^4 là hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl;

R^5 là hydro;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl- R^8 , $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl- R^9 và vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác

loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc -C₂-C₆alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo và C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁷ là hydro, metyl, flo hoặc clo;

R⁸ là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁹ là -C(=O)-OR¹¹ hoặc -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ là -CN, -OH, flo, -CHF₂, -CH₂F hoặc -CF₃;

R¹¹ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó R¹ được chọn từ brom, clo, flo hoặc metyl, hoặc flo hoặc metyl. Theo khía cạnh khác, R¹ được chọn từ flo hoặc metyl và ít nhất một trong số R¹ và R³ là flo. Theo phương án khác, R¹ được chọn từ flo hoặc metyl và ít nhất một trong số R¹ và R³ là flo, và R¹ hoặc R³ kia được chọn từ metyl, flo, CHF₂, CH₂F, CF₃ và metyl.

Theo khía cạnh khác, ít nhất hai trong số R¹, R² và R³ là halogen, tốt hơn là brom, flo hoặc clo, thậm chí tốt hơn nữa là flo hoặc clo. Theo phương án khác, mỗi trong số R¹, R² và R³ là halogen, tốt hơn là brom, flo hoặc clo, thậm chí tốt hơn nữa là flo hoặc clo.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó R⁴ là metyl hoặc etyl, tốt hơn là metyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó R⁶ chứa vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một oxy, tốt hơn là R⁶ là vòng no có 5 cạnh chứa một oxy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó R⁶ chứa C₁-C₄alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo. Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó R⁶ chứa C₃-C₆alkyl mạch nhánh được thế bằng một hoặc nhiều flo, hoặc trong đó R⁶ chứa C₃-C₆cycloalkyl trong đó C₃-C₆cycloalkyl này được thế bằng một hoặc nhiều flo hoặc được thế bằng C₁-C₄ được thế bằng một hoặc nhiều flo.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất trong đó R⁶ chứa nguyên tử cacbon không có phần tử thể hydro. Tốt hơn là, cacbon không có phần tử thể hydro được gắn trực tiếp vào nitơ của gốc -N-SO₂~.

Các tổ hợp khác của phương án bất kỳ trong số các phương án cũng được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế.

Hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hỗn biến của chúng có công thức như được thể hiện trong phần tổng hợp các hợp chất và có hoạt tính được thể hiện trong bảng 1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh hoặc phòng bệnh của hợp chất có công thức (ID) nêu trong bản mô tả này và chất mang dược dụng. Lượng có hiệu quả phòng bệnh theo sáng chế là lượng đủ để ngăn ngừa sự lây nhiễm HBV ở đối tượng có nguy cơ bị lây nhiễm. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh theo sáng chế là lượng đủ để làm ổn định sự lây nhiễm HBV, làm giảm sự lây nhiễm HBV hoặc loại trừ sự lây nhiễm HBV ở đối tượng bị lây nhiễm. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dược phẩm nêu trong bản mô tả này, quy trình này bao gồm bước trộn kỹ chất mang dược dụng với lượng có hiệu quả điều trị bệnh hoặc phòng bệnh của hợp chất có công thức (ID) nêu trong bản mô tả này.

Do đó, hợp chất theo sáng chế, hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng, có thể được bào chế thành các dạng dược phẩm khác nhau theo mục đích sử dụng. Để làm chế phẩm thích hợp, có thể kể đến tất cả các chế phẩm thường được sử dụng để dùng thuốc theo cách toàn thân. Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, lượng có hiệu quả của hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối cộng, với vai trò làm thành phần hoạt tính được kết hợp bằng cách trộn kỹ với chất mang dược dụng, chất mang này có thể có nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạng dược phẩm muốn sử dụng. Tốt hơn là các dược phẩm này ở dạng liều đơn vị thích hợp, cụ thể là để sử dụng qua đường miệng, trực tràng, qua da hoặc tiêm ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, để bào chế các dược phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, có thể sử dụng môi trường dược dụng thông thường bất kỳ như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và môi trường tương tự đối với các trường hợp dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, xi rô, cốm ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc các chất mang rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất làm trơn, chất gắn kết, chất

gây rã và chất tương tự đối với các trường hợp được phẩm dạng bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do dễ sử dụng, nên viên nén và viên nang là các dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng thuận lợi nhất, trong trường hợp này, các chất mang rắn được dùng được sử dụng. Đối với các dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường chứa nước vô trùng, ít nhất là phần lớn, mặc dù các thành phần khác, ví dụ, để hỗ trợ khả năng hòa tan, có thể được đưa vào. Các dung dịch tiêm được, ví dụ, có thể được bào chế trong đó chất mang chứa dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của nước muối và dung dịch glucoza. Các hỗn dịch tiêm được cũng có thể được bào chế, trong trường hợp này, các chất mang lỏng, chất tạo hỗn dịch thích hợp và chất tương tự có thể được sử dụng. Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm các dược phẩm dạng rắn mà theo dự định được chuyển hóa, ngay trước khi sử dụng, thành dược phẩm dạng lỏng. Trong các dược phẩm thích hợp để dùng qua da, chất mang tùy ý chứa chất tăng cường tính thấm và/hoặc chất thẩm ướt thích hợp, tùy ý được kết hợp với các chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, các chất phụ gia này không gây ra tác động có hại đáng kể đối với da. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng cách xông hít hoặc bơm qua đường miệng ở dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột khô bằng cách sử dụng hệ đưa thuốc vào cơ thể bất kỳ đã biết trong lĩnh vực.

Đặc biệt thuận lợi nếu bào chế các dược phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ sử dụng và đồng đều về liều lượng. Dạng liều đơn vị trong bản mô tả này chỉ các đơn vị tách rời về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn nhất, mỗi đơn vị chứa lượng xác định trước của thành phần hoạt tính được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn kết hợp với chất mang được dùng cần thiết. Ví dụ về dạng liều đơn vị này là viên nén (bao gồm viên nén có rãnh hoặc có lớp bao), viên nang, viên tròn, thuốc đạn, bột đóng gói, viên nhện (wafer), dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm được và dạng tương tự, và các dạng đa liều riêng rẽ của chúng.

Hợp chất có công thức (ID) có hoạt tính làm chất ức chế chu trình sao chép của HBV và có thể được sử dụng trong điều trị và phòng ngừa sự lây nhiễm HBV hoặc bệnh có liên quan đến HBV. Bệnh có liên quan đến HBV bao gồm bệnh xơ gan tiến triển, viêm và hoại tử dẫn đến xơ gan, bệnh gan giai đoạn cuối và caxinom tế bào gan.

Do có hoạt tính kháng virus, cụ thể là hoạt tính kháng HBV, nên hợp chất có công thức (ID), hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng, hữu dụng trong việc ức chế chu trình sao chép của HBV, cụ thể là trong điều trị động vật máu nóng, cụ thể là người, bị

lây nhiễm HBV, và để phòng ngừa sự lây nhiễm HBV. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (ID) với lượng có hiệu quả điều trị bệnh dùng để điều trị động vật máu nóng, cụ thể là người, bị lây nhiễm HBV hoặc có nguy cơ bị lây nhiễm HBV.

Do đó, hợp chất có công thức (ID) nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng làm thuốc, cụ thể là thuốc dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HBV. Việc sử dụng hợp chất có công thức (ID) làm thuốc hoặc trong điều trị bao gồm việc sử dụng toàn thân cho đối tượng bị lây nhiễm HBV hoặc cho đối tượng dễ bị lây nhiễm HBV lượng có hiệu quả chống lại tình trạng bệnh lý có liên quan đến sự lây nhiễm HBV hoặc lượng có hiệu quả ngăn ngừa sự lây nhiễm HBV.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong sản xuất thuốc dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm HBV.

Nhìn chung, dự định rằng lượng hằng ngày có hiệu quả kháng virus nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 50mg/kg, hoặc từ khoảng 0,01 đến khoảng 30mg/kg thể trọng. Có thể là thích hợp nếu sử dụng lượng cần thiết dưới dạng hai, ba, bốn hoặc nhiều liều chia nhỏ vào các khoảng thời gian thích hợp trong ngày. Các liều chia nhỏ này có thể được bào chế thành các dạng liều đơn vị, ví dụ, chứa từ khoảng 1 đến khoảng 500mg, hoặc khoảng 1 đến khoảng 300mg, hoặc khoảng 1 đến khoảng 100mg, hoặc khoảng 2 đến khoảng 50mg thành phần hoạt tính trong mỗi dạng liều đơn vị.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp của hợp chất có công thức (ID), hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng, như được nêu trong bản mô tả này, với các chất kháng HBV khác. Thuật ngữ “tổ hợp” có thể liên quan đến sản phẩm hoặc bộ kit chứa (a) hợp chất có công thức (ID) nêu trên và (b) ít nhất một hợp chất khác có khả năng điều trị sự lây nhiễm HBV (trong bản mô tả này được gọi là chất kháng HBV), dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị sự lây nhiễm HBV. Theo một phương án, sáng chế đề xuất tổ hợp của hợp chất có công thức (ID), hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng, với ít nhất một chất kháng HBV. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất tổ hợp của hợp chất có công thức (ID), hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng, với ít nhất hai chất kháng HBV. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất tổ hợp của hợp chất có công thức (ID), hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng, với ít nhất ba

chất kháng HBV. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất tổ hợp của hợp chất có công thức (ID), hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng, với ít nhất bốn chất kháng HBV.

Thuật ngữ chất kháng HBV cũng bao gồm hợp chất có khả năng điều trị sự lây nhiễm HBV thông qua quá trình điều biến miễn dịch. Ví dụ về chất điều biến miễn dịch là interferon- α (IFN- α), interferon- α được peg hóa hoặc chất kích thích hệ miễn dịch bẩm sinh như chất chủ vận thụ thể giống Toll 7 và/hoặc 8. Một phương án của sáng chế đề xuất tổ hợp của hợp chất có công thức (ID), hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng, như được nêu trong bản mô tả này với hợp chất điều biến miễn dịch, cụ thể hơn là chất chủ vận thụ thể giống Toll 7 và/hoặc 8.

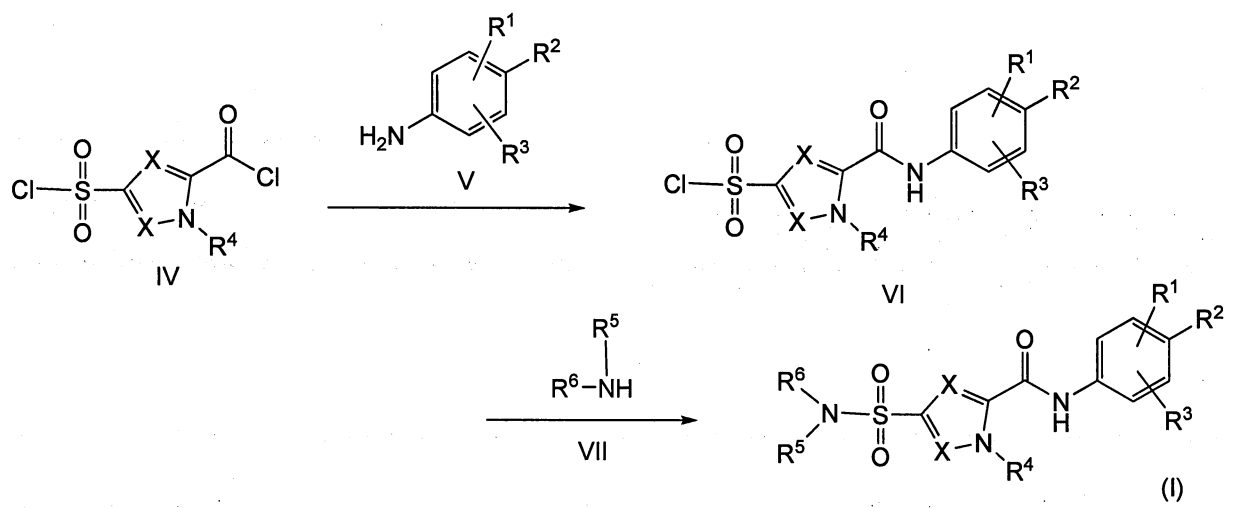
Tổ hợp của các chất kháng HBV đã biết trước đây, như interferon- α (IFN- α), interferon- α được peg hóa, 3TC, adefovir hoặc tổ hợp của chúng, và hợp chất có công thức (ID), hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng, có thể được sử dụng làm thuốc trong liệu pháp điều trị kết hợp.

Quy trình tổng hợp tổng quát

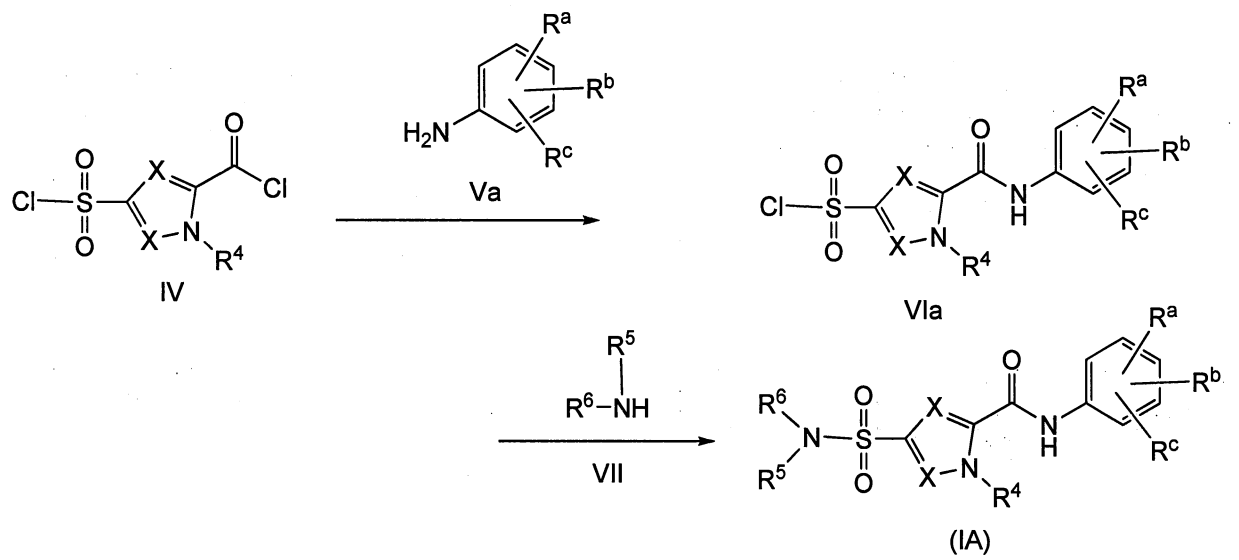
Các phần tử thể được mô tả trong phần quy trình tổng hợp tổng quát này bao gồm phần tử thể hoặc nhóm có khả năng phản ứng bất kỳ thích hợp để biến đổi thành phần tử thể bất kỳ theo sáng chế mà không quá khó khăn đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Quy trình tổng hợp có thể thực hiện được đối với hợp chất có công thức chung (I) được mô tả trên sơ đồ 1 và 2. Tương tự, quy trình tổng hợp hợp chất có công thức chung (IA) được mô tả trên sơ đồ 1a, 2a. Cũng tương tự, quy trình tổng hợp hợp chất có công thức chung ID được mô tả trên sơ đồ 1b và 2b. Clorua axit carboxylic có công thức chung (IV) (ví dụ, được điều chế theo quy trình tổng hợp được mô tả đối với hợp chất 2) có thể được cho phản ứng một cách chọn lọc với anilin có công thức chung (V), ví dụ, bằng cách bổ sung từ từ anilin (V) vào dung dịch đang hồi lưu chứa hợp chất (IV) trong toluen, thu được hợp chất (VI). Nhóm chức clorua axit sulfonic còn lại trong hợp chất (VI) được cho phản ứng tiếp với amin có công thức chung (VII), thu được hợp chất có công thức chung (I), ví dụ trong dung môi như axetonitril với sự có mặt của bazơ vô cơ như natri bicacbonat hoặc như được minh họa thêm trong phần mô tả về thí nghiệm tổng hợp hợp chất (Ví dụ thực hiện sáng chế).

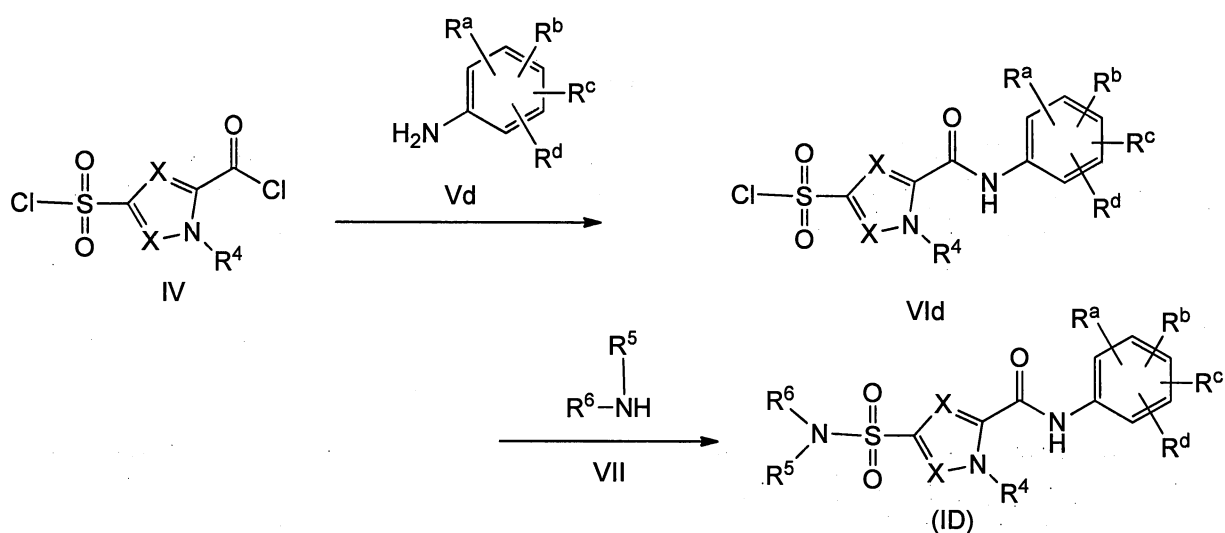
23454



Sơ đồ 1

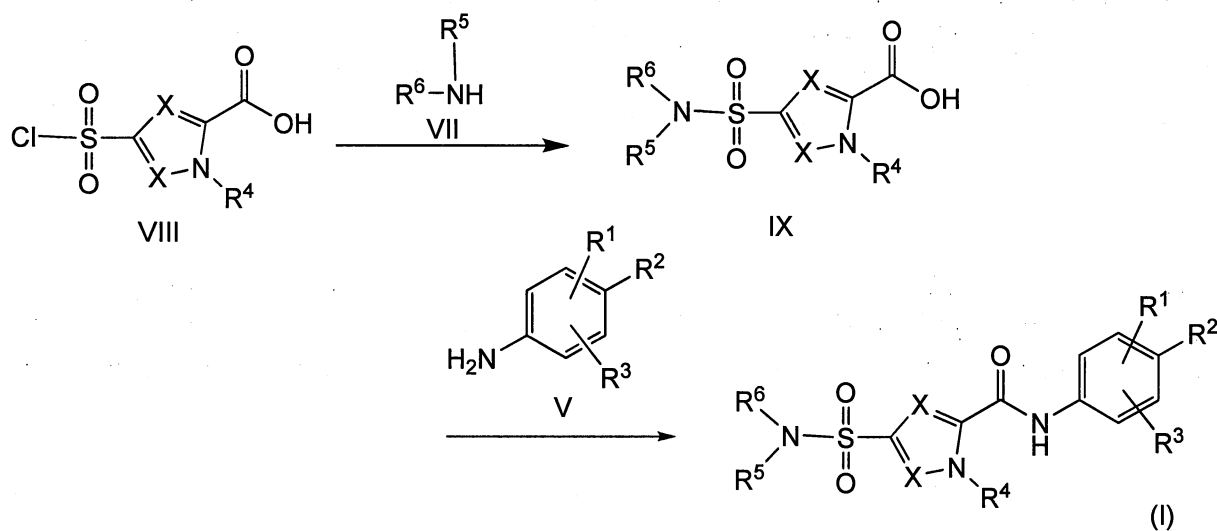


Sơ đồ 1a

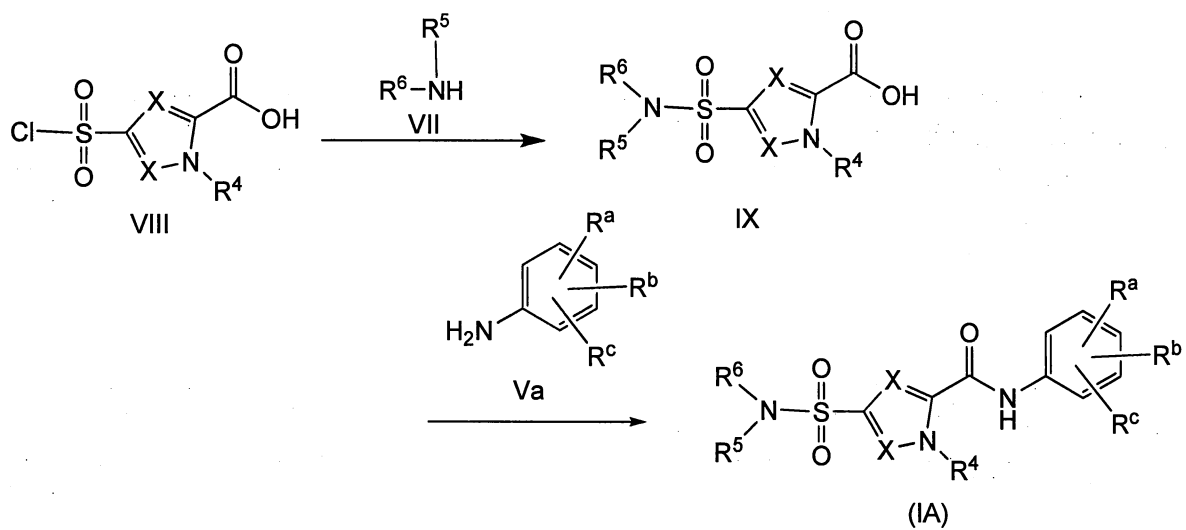


Sơ đồ 1b

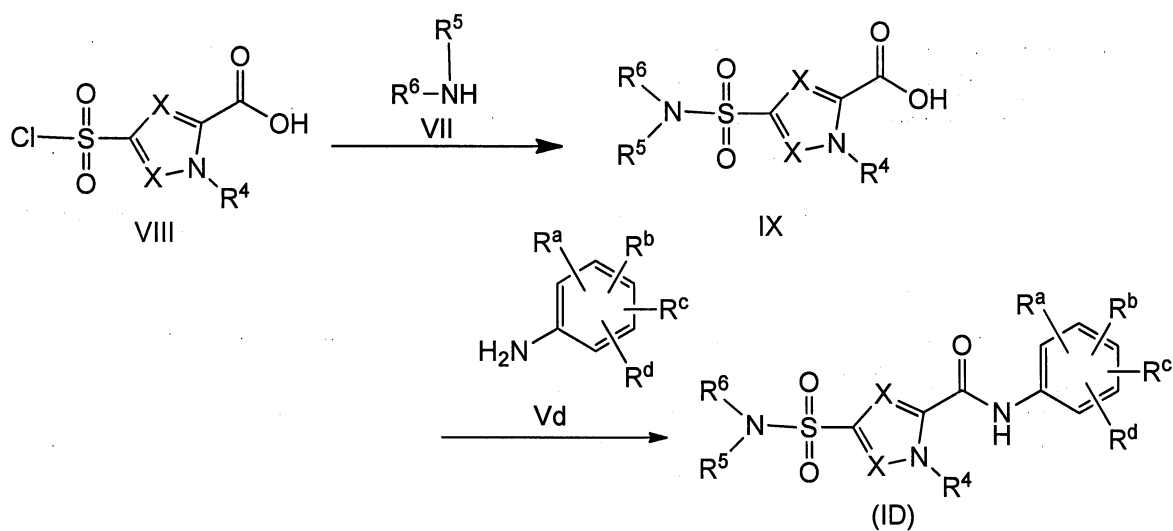
Theo cách khác, hợp chất có công thức chung (I) có thể được thu nhận như được mô tả trên sơ đồ 2. Lần này, clorua axit sulfonic (VIII) (ví dụ, được điều chế theo quy trình tổng hợp được mô tả đối với hợp chất 2) được cho phản ứng với amin có công thức chung (VII), ví dụ trong dung môi hữu cơ như CH_2Cl_2 với sự có mặt của bazơ hữu cơ như triethylamin hoặc DIPEA. Hợp chất tạo thành (IX) được cộng hợp với anilin có công thức chung (V) với sự có mặt của chất phản ứng hoạt hóa như, ví dụ, HATU và bazơ hữu cơ như triethylamin hoặc DIPEA.



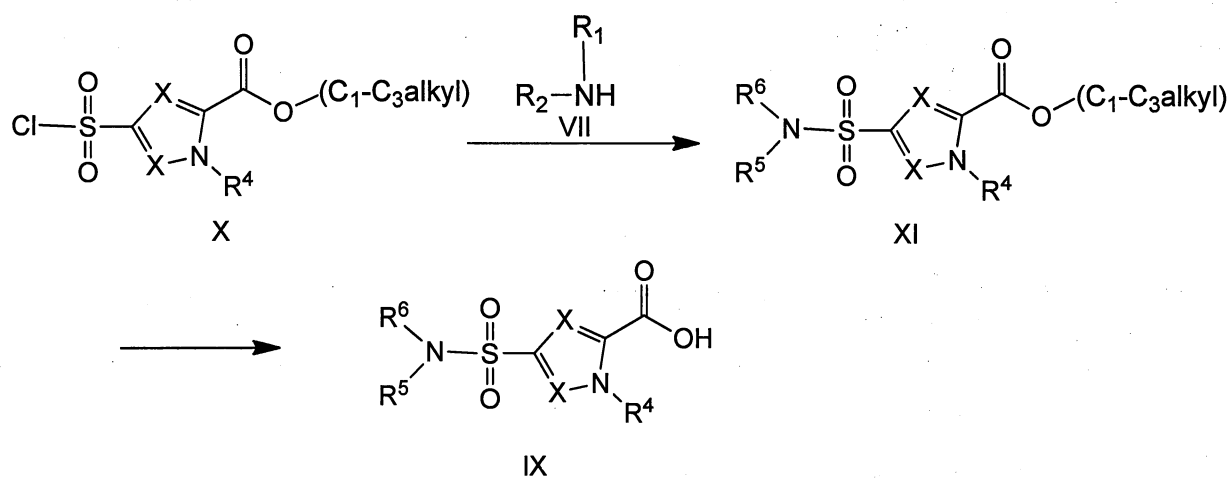
Sơ đồ 2



Sơ đồ 2a



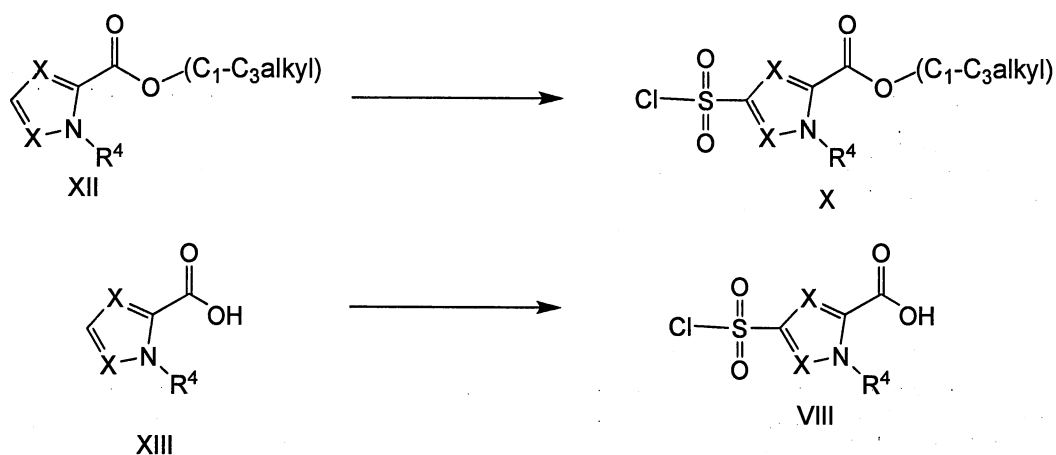
Sơ đồ 2b



Sơ đồ 3

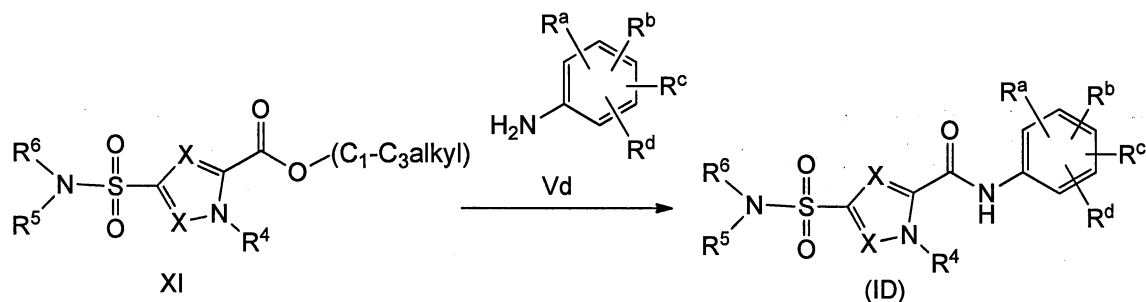
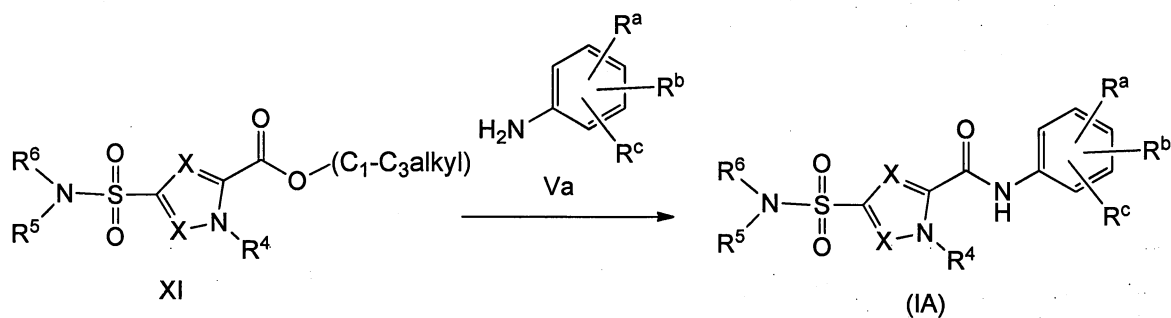
Phương pháp khác để tổng hợp hợp chất có công thức chung IX là thông qua este X như được mô tả trên sơ đồ 3. Phản ứng của X với amin VII, ví dụ, trong dung môi hữu cơ như axetonitril với sự có mặt của bazơ hữu cơ như, ví dụ, triethylamin hoặc DIPEA, hoặc bazơ vô cơ như, ví dụ, natri bicacbonat, thu được hợp chất có công thức chung XI, sau đó thủy phân este, ví dụ, bằng LiOH trong THF/H₂O, sau đó axit hóa, thu được hợp chất có công thức chung IX.

Hợp chất có công thức chung VIII có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức chung IV, ví dụ, bằng cách xử lý bằng oxalyl clorua trong CH₂Cl₂.



Sơ đồ 4

Các con đường tổng hợp có thể thực hiện được đối với hợp chất có công thức chung X và VIII được mô tả trên sơ đồ 4, và được minh họa thêm trong phần thí nghiệm (Ví dụ thực hiện sáng chế). Quá trình closulfon hóa este carboxylic XII hoặc axit carboxylic XIII có thể tạo ra hợp chất có công thức chung X hoặc VIII, một cách tương ứng, ví dụ bằng cách xử lý bằng axit closulfonic ở, ví dụ, 0°C, nếu cần, sau đó làm dừng bằng nước. Theo cách khác, hợp chất XII có thể được xử lý bằng axit closulfonic, tạo ra dẫn xuất axit sulfonic, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất XII bằng 1-1,2 đương lượng axit closulfonic trong CH₂Cl₂, dẫn xuất axit sulfonic thu được có thể được chuyển hóa thành hợp chất sulfonyl clorua X, ví dụ, bằng cách xử lý bằng SOCl₂ ở 80°C.



Theo cách khác, hợp chất có công thức chung (IA) có thể được thu nhận như được mô tả trên sơ đồ 5. Hợp chất có công thức chung XI có thể được cộng hợp với hợp chất có công thức chung Va với sự có mặt của bazơ như, ví dụ, lithi bis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi như, ví dụ, THF, dẫn đến sự tạo thành hợp chất có công thức chung (IA). Tương tự, hợp chất có công thức chung ID có thể được điều chế như được mô tả trên sơ đồ 5a.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quy trình tổng quát của phương pháp LCMS

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography - HPLC) được thực hiện bằng cách sử dụng bơm LC, mảng đi-ốt (DAD) hoặc bộ dò UV và cột như được chỉ rõ trong phương pháp tương ứng. Nếu cần, các bộ dò bổ sung được sử dụng (xem bảng về các phương pháp dưới đây).

Dòng chảy ra từ cột được đưa đến thiết bị đo khối phổ (Mass Spectrometer - MS) được cấu tạo với nguồn ion áp suất khí quyển. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ việc thiết đặt các thông số điều chỉnh (ví dụ, khoảng quét, thời gian dừng, v.v.) để thu được các ion cho phép xác định khối lượng phân tử

(molecular weight - MW) đồng vị đơn danh định của hợp chất. Việc thu nhận dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm thích hợp.

Các hợp chất được mô tả bằng thời gian lưu theo thử nghiệm (R_t) và các ion của chúng. Nếu không được thể hiện khác đi trong bảng dữ liệu, ion phân tử được báo cáo tương ứng với $[M+H]^+$ (phân tử được proton hóa) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử được khử proton). Trong trường hợp hợp chất không thể ion hóa trực tiếp được, thì loại sản phẩm cộng được nêu rõ (tức là $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, v.v.). Tất cả các kết quả đều thu được với độ bất định thử nghiệm thường liên quan đến phương pháp được sử dụng.

Dưới đây, “SQD” nghĩa là bộ dò tứ cực đơn, “MSD” nghĩa là bộ dò chọn lọc khối lượng, “RT” nghĩa là nhiệt độ trong phòng, “BEH” nghĩa là thể lai silic oxit/etylsiloxan có cầu nối, “DAD” nghĩa là bộ dò mảng đi-ốt, “HSS” nghĩa là silic oxit độ bền cao, “Q-ToF” nghĩa là thiết bị đo khối phổ theo thời gian bay tứ cực, “CLND” nghĩa là bộ dò nitơ quang hóa, “ELSD” nghĩa là bộ dò quét ánh sáng bay hơi.

Phương pháp LCMS

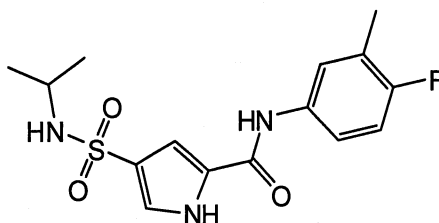
(Lưu lượng được thể hiện bằng mL/phút; nhiệt độ cột (T) được thể hiện bằng °C; thời gian vận hành được thể hiện bằng phút).

Ký hiệu phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha động	Gradien	Lưu lượng ----- Nhiệt độ cột T	Thời gian vận hành
A	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters: HSS T3 (1,8µm, 2,1*100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10 phút, đến 0% A trong 0,90 phút, đến 5% A trong 0,5 phút	0,8 ----- 55	3,5
B	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters: BEH C18 (1,7µm, 2,1*50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 1,3 phút, giữ trong 0,7 phút	0,8 ----- 55	2

Ký hiệu phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha động	Gradient	Lưu lượng ----- Nhiệt độ cột T	Thời gian vận hành
C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters: HSS T3 (1,8µm, 2,1*100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 0% A trong 2,5 phút, đến 5% A trong 0,5 phút	0,8 ----- 55	3
D	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters: HSS T3 (1,8µm, 2,1*100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10 phút, đến 0% A trong 0,90 phút, đến 5% A trong 0,5 phút	0,7 ----- 55	3,5

Tổng hợp hợp chất

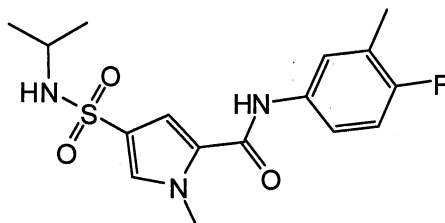
Hợp chất 1: N-(4-flu-3-metyl-phenyl)-4-(isopropylsulfamoyl)-1H-pyrol-2-carboxamit



Axit 4-(isopropylsulfamoyl)-1H-pyrol-2-carboxylic (857mg, 3,69mmol), 4-flu-3-metylanilin (461,8mg, 369mmol), COMU ((1-cyano-2-etoxy-2-oxoethyliden-aminooxy)dimethylamino-morpholino-carbeni hexaflophosphat; số CAS 1075198-30-9; 1738mg, 4,06mmol) và triethylamin (2,0mL, 4,06mmol) trong diclometan (43mL) được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng HCl 1M (50mL). Chất kết tủa được lọc ra và được làm tái kết tinh ra khỏi axetonitril nóng (50mL). Chất rắn được lọc và được làm khô qua đêm trong chân không, thu được chất bột màu be (58mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, J=6,4 Hz, 6 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,20 - 3,31 (m, 1 H), 7,05 - 7,20 (m, 2 H), 7,31-7,34 (m, 1 H), 7,34 - 7,38 (m, 1 H), 7,54 - 7,60 (m, 1 H), 7,62 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 10,01 (s, 1 H), 12,33 (br. s., 1 H).

Phương pháp A: thời gian lưu: 1,51 phút; m/z: 338,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 339,1.

Hợp chất 2: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



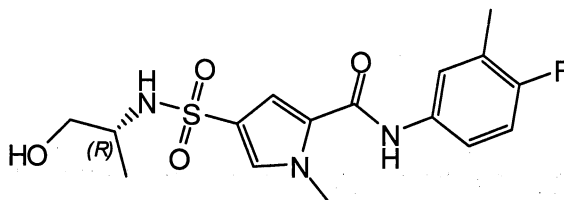
Hỗn hợp chứa axit 4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic (thương phẩm từ enamin, EN300-30498, 954mg, 3,87mmol) 4-flo-3-metylanilin (485mg, 3,87mmol), COMU (1825mg, 4,261mmol) và trietylamin (2,15mL, 4,26mmol) trong diclometan (50mL) được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng HCl 1M (50mL), nước và dung dịch NaHCO₃, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP Vydac Denali C18 - 10µm, 200g, 5cm), pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, CH₃CN). Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được chất rắn màu trắng, chất rắn này được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C (30mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,73 phút; m/z: 354,0 (M+H)⁺; khối lượng chính xác: 353,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,09 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 10,01 (s, 1 H).

Tổng hợp 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua và 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua

Axit 1-metyl-1H-pyrol-2-carboxylic (5520mg, 44,1mmol) được hòa tan từng phần trong axit closulfonic (25mL) trong bể nước đá. Hỗn hợp này được khuấy trong 70 phút. Hỗn hợp này được thêm theo từng giọt vào nước đá/nước (200mL) và được khuấy trong 5 phút. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được axit 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylic dưới dạng chất bột (5632mg). Oxalyl clorua (22,4g, 176,8mmol) được thêm theo từng phần vào axit 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylic (thu được như nêu trên, 7,9g,

35,37mmol) và DMF (0,14mL) trong CH_2Cl_2 (200mL) và hỗn hợp này được khuấy qua ngày cuối tuần ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô, thu được 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua dưới dạng chất rắn màu nâu (8,6g), chất này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. 4-flo-3-metyl-anilin (2049mg, 16,37mmol) được hòa tan trong toluen (20mL) và được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (3963mg, 16,37mmol) trong toluen (200mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 1 giờ và được để nguội đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất kết tủa tạo thành được lọc và được làm khô trong chân không ở 50°C , thu được 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (3,14g) dưới dạng chất bột. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,96 phút; m/z : 328,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 330,0. ^1H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ ppm 2,29 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 7,00 (t, $J=9,0$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J=6,6$, 2,6 Hz, 1 H), 7,50 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,63 (br. s., 1 H).

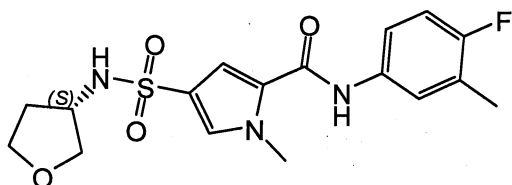
Hợp chất 3: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-4-[[[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Hỗn hợp chứa D-alaninol (696mg, 9,08mmol) và DIPEA (1,3mL, 7,57mmol) được hòa tan trong diclometan (25mL) được thêm vào dung dịch chứa 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (2250mg). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 15 phút. D-alaninol bổ sung (1,5 đương lượng) và DIPEA bổ sung (2 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy 15 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng HCl 1M (3x), nước và dung dịch NaHCO_3 . Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn thu được được làm kết tinh ra khỏi EtOAc ấm (50mL) bằng cách thêm heptan từ từ. Hợp chất 3 được lọc ra dưới dạng các tinh thể màu trắng và được làm khô trong chân không ở 50°C (342mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,47 phút; m/z : 370,2 (M+H)⁺; khối lượng

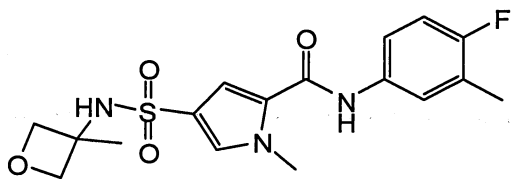
chính xác: 369,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 2,23 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 3,07 - 3,18 (m, 2 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,65 (t, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,03 - 7,15 (m, 2 H), 7,30 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,64 (dd, $J=7,0, 2,4$ Hz, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

Hợp chất 4: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[[*(3S)*-tetrahydrofuran-3-yl]-sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit



Hỗn hợp chứa muối *(S)*-tetrahydro-3-furylamin p-toluensulfonat (822mg, 3,17mmol) và DIPEA (1,09mL, 6,34mmol) trong diclometan (25mL) được thêm vào dung dịch chứa 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrrol-3-sulfonyl clorua (785mg) trong diclometan (50mL) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng HCl 1M (3x), nước và dung dịch NaHCO_3 . Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được hợp chất 4 dưới dạng chất rắn màu be, chất rắn này được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C (696mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,57 phút; m/z : 382,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); khối lượng chính xác: 381,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 2,23 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 3,61 (td, $J=8,0, 5,9$ Hz, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,09 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 3 H), 7,64 (dd, $J=7,2, 2,3$ Hz, 1 H), 10,03 (s, 1 H).

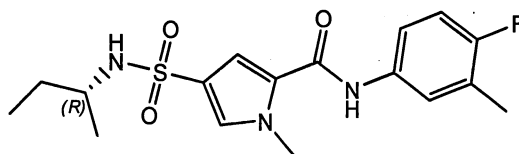
Hợp chất 5: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)-sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit



Hỗn hợp chứa 3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua (1:1) (391,5mg, 3,17mmol) và DIPEA (1,09mL, 6,34mmol) trong diclometan (25mL) được thêm vào dung dịch

chứa 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (785mg) trong diclometan (50mL) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng HCl 1M (3x), nước và dung dịch NaHCO₃. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được hợp chất 5 dưới dạng chất rắn màu be, chất rắn này được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C (584mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,57 phút; m/z: 399,2 (M+NH₄)⁺; khối lượng chính xác: 381,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 4,13 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 7,09 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 1 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

Hợp chất 6: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[[1(R)-1-metylpropyl]-sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit

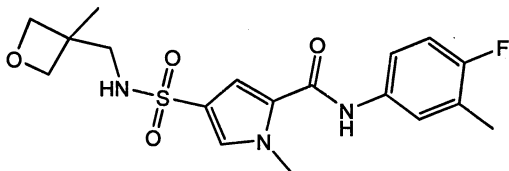


Hỗn hợp chứa (R)-(-)-2-aminobutan (231,7mg, 3,17mmol) và DIPEA (1,09mL, 6,34mmol) trong diclometan (25mL) được thêm vào dung dịch chứa 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (785mg) trong diclometan (50mL) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng HCl 1M (3x), nước và dung dịch NaHCO₃. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được hợp chất 6 dưới dạng chất rắn màu be, chất rắn này được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C (540mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,78 phút; m/z: 368,1 (M+H)⁺; khối lượng chính xác: 367,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,96 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,29-1,41 (m, 2 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,01-3,12 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,04 - 7,16 (m, 2 H), 7,30 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,46 - 7,57 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

Quy trình thay thế để tổng hợp hợp chất 2

Dung dịch chứa isopropylamin (499mg, 8,45mmol) trong diclometan (25mL) được thêm vào dung dịch chứa 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (785mg). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng HCl 1M (3x), nước và dung dịch NaHCO₃. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được làm tái kết tinh bằng cách thêm heptan từ từ vào dung dịch EtOAc ấm (50mL) chứa hợp chất 2. Hợp chất 2 được lọc ra dưới dạng chất rắn màu trắng và được làm khô trong chân không ở 50°C (357mg).

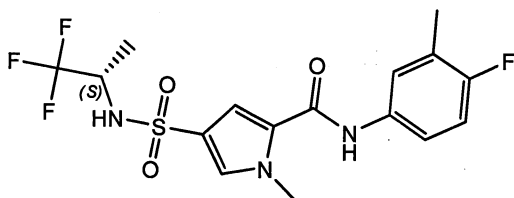
Hợp chất 7: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl-sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (5,05g, 0,021mol) trong toluen (225mL) được khuấy ở điểm hồi lưu trong dòng khí N₂. Dung dịch chứa 4-flo-3-metyl-anilin (2,56g, 0,020mol) trong toluen (25mL) được thêm theo từng giọt vào trong vòng 35 phút. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng này được khuấy và được đun hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến ~50°C và dung môi được loại bỏ trong chân không, thu được sản phẩm thô 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua. Một phần sản phẩm thô 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua này (0,63g, 1,9mmol) và 3-metyloxetan-3-yl)metanamin (212mg, 2,1mmol) được hòa tan trong diclometan (10mL). Sau đó, diisopropyletylamin (820μL, 4,8mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong hai giờ. HCl (5mL, dung dịch nước/1M) được thêm vào hỗn hợp này và lớp hữu cơ được tách ra và được nạp trực tiếp lên miếng silic oxit, được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien rửa giải từ heptan đến EtOAc (100:0 đến 0:100). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 7 (586mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,60 phút; m/z: 394,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 395,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 - 1,24 (s, 3 H), 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,96 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,17 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 4,34 (d, J=5,8 Hz,

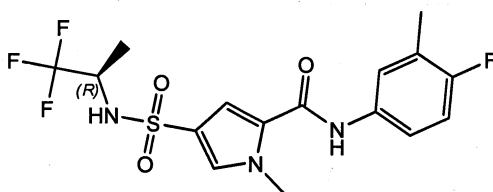
2 H), 7,10 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,54 (m, 2 H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J=6,6, 2,2$ Hz, 1 H), 10,04 (s, 1 H).

Hợp chất 8: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



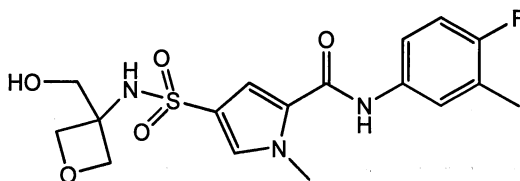
Sản phẩm thô 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (thu được như được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất 7, 0,5g, 1,51mmol) và (*S*)-1,1,1-triflo-2-propylamin (0,38g, 3,33mmol) được hòa tan trong axetonitril (9mL). Sau đó, diisopropyletylamin (0,78mL, 4,53mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong hai giờ. HCl (5mL, dung dịch nước/1M) được thêm vào và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 25mL). Các dịch chiết gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien rửa giải từ heptan đến EtOAc (100:0 đến 0:100). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 8 (557mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,03 phút; m/z : 406,1 ($M-H$)⁻; khối lượng chính xác: 407,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,23 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 3,83 - 4,01 (m, 4 H), 7,10 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,57 - 7,69 (m, 2 H), 8,15 (br. s., 1 H), 9,90 - 10,13 (br. s., 1 H). Cột: AD-H (250mm x 4,6mm), lưu lượng: 5mL/phút, pha động: 25% MeOH (chứa 0,2% $iPrNH_2$) giữ 4,00 phút, lên đến 50% trong 1 phút và giữ 2,00 phút ở 50%, nhiệt độ: 40°C, thời gian lưu (hợp chất 8): 1,2 phút.

Hợp chất 9: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Sản phẩm thô 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (thu được như được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất 7, 0,69g, 2,09mmol), (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin (472mg, 4,2mmol) và DIPEA (0,72mL, 4,2mmol) được khuấy trong ống được bịt kín ở 55°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng, và để yên trong 4 giờ. Chất rắn được lọc ra và được rửa bằng CH₃CN (2x). Dung môi của dịch lọc được làm bay hơi và phần cặn thu được được hòa tan trong CH₂Cl₂-heptan và sau đó được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (heptan-EtOAc 100/0 đến 0/100]. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn thu được được khuấy trong CH₂Cl₂ (5mL), được lọc và được rửa bằng CH₂Cl₂ (2x), thu được hợp chất 9 (0,244g). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,78 phút; m/z: 408,1 (M+H)⁺; khối lượng chính xác: 407,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,87-3,96 (m, 4 H), 7,10 (dd, J=9,2 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,47 -7,55 (m, 1H), 7,59 -7,66 (m, 2 H), 8,15 (br. s., 1 H), 10,03 (s, 1 H). Cột: AD-H (250mm x 4,6mm), lưu lượng: 5mL/phút, pha động: 25% MeOH (chứa 0,2% iPrNH₂) giữ 4,00 phút, lên đến 50% trong 1 phút và giữ 2,00 phút ở 50%, nhiệt độ: 40°C, thời gian lưu (hợp chất 9): 1,6 phút.

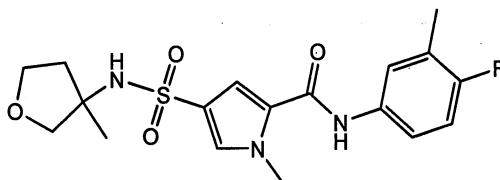
Hợp chất 10: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-4-[[3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



DIPEA (1,44mL, 0,008mol) được thêm vào dung dịch đang được khuấy chứa sản phẩm thô 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (thu được như được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất 7, 1,38g, 0,0042mol) và CH₂Cl₂ (45mL). (3-aminooxetan-3-yl)metanol, 0,47g, 0,0046mol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi. Phần cặn được khuấy trong EtOAc (50mL) và được rửa bằng HCl 1M (25mL). Lớp hữu cơ đã được tách ra được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc ra và được làm bay hơi. Phần cặn thu được được hòa tan trong EtOAc (3mL), và heptan (2mL) được thêm vào. Dung dịch thu được được để yên qua đêm. Chất kết tủa

tạo thành được lọc ra, được rửa bằng lượng EtOAc tối thiểu (3x) và được làm khô trong chân không. Chất rắn thu được được làm tái kết tinh ra khỏi CH₃CN (20mL), được lọc ra, được rửa bằng CH₃CN (3x), và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 10 (767mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,41 phút; m/z: 395,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 397,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,61 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,39 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,56 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 5,08 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 7,10 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,64 (dd =7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

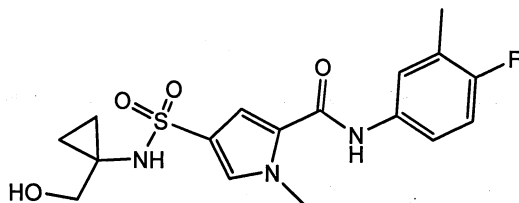
Hợp chất 11: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit



Sản phẩm thô 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrrol-3-sulfonyl clorua (thu được như được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất 7, 690mg) được khuấy trong CH₂Cl₂ (25mL), 3-metyloxolan-3-amin hydroclorua (316mg, 2,3mmol) và DIPEA (0,9mL, 5,2mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Etylaxetat (300mL) được thêm vào và hỗn hợp này được rửa bằng HCl 0,5M (1x100mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng metanol/diclometan 2/98 đến 4/96]. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và dung môi được làm bay hơi. Hỗn hợp này được tinh chế lại bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/heptan 50/50 đến 100/0. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được được làm tái kết tinh ra khỏi 2-propanol (7mL). Chất rắn màu trắng thu được được lọc ra, được rửa bằng 2-propanol (2 x 2mL) và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 11 (211mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,62 phút; m/z: 394,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 395,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (s, 3 H), 1,73 (dt, J=12,7, 7,3 Hz, 1 H), 2,11 - 2,28 (m, 4 H), 3,39 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 3,66 - 3,79 (m, 3

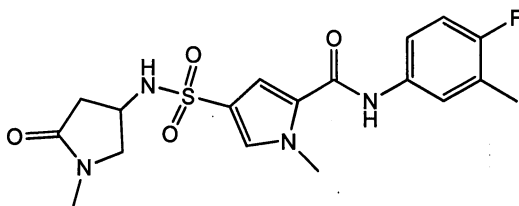
H), 3,91 (s, 3 H), 7,09 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

Hợp chất 12: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-4-[[1-(hydroxymetyl)xcyclopropyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 12 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 11, sử dụng 1-amino-xyclopropanmetanol thay cho 3-metyloxolan-3-amin hydroclorua. Sau khi xử lý sau phản ứng, chất rắn thu được được khuấy trong CH₂Cl₂ đang sôi và được lọc ra. Chất rắn màu trắng thu được được làm tái kết tinh ra khỏi axetonitril, thu được hợp chất 12 (1,021g). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,84 phút; m/z: 380,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 381,1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,54 - 0,65 (m, 4 H), 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,37 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,59 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,10 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,65 (dd, J=7,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 10,03 (s, 1 H).

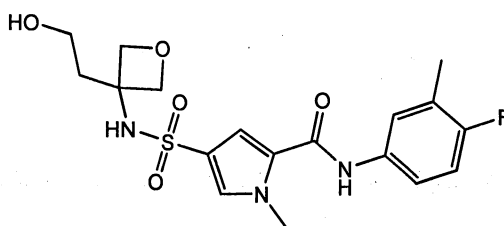
Hợp chất 13: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[(1-metyl-5-oxo-pyrolidin-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 13 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 7, sử dụng 4-amino-1-metyl-pyrolidin-2-on hydroclorua thay cho 3-metyloxetan-3-yl)metanamin. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,81 phút; m/z: 409,1 (M+H)⁺; khối lượng chính xác: 408,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,07 - 2,15 (m, 1 H), 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,35-2,50 (m, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 3,18 (dd, J=10,1, 4,6 Hz, 1 H), 3,52 (dd, J=10,1, 7,3 Hz, 1 H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,10 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,46 - 7,55 (m, 1 H), 7,58 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,72 (br. s, 1 H), 10,03 (s, 1 H). Hợp chất 13 được tách thành

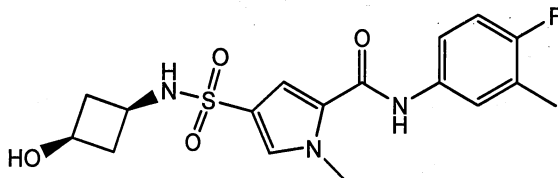
các chất đồng phân đối ảnh của nó là hợp chất 13a và hợp chất 13b bằng kỹ thuật SFC điều chế (pha tĩnh: Chiralpak Daicel IC 20 x 250mm), pha động: CO₂, MeOH với 0,4% iPrNH₂). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 13a (192mg) và hợp chất 13b (200mg) dưới dạng các chất bột màu trắng. Cột: ID-H (Diacel) 250mm x 4,6mm, lưu lượng: 5mL/phút, pha động: 30% MeOH (chứa 0,2% iPrNH₂) giữ 4,00 phút, lên đến 50% trong 1 phút và giữ 2,00 phút ở 50%. Nhiệt độ: 40°C, thời gian lưu: 13a: 2,2 phút; 13b: 2,5 phút.

Hợp chất 14: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-4-[[3-(2-hydroxyetyl)oxetan-3-yl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 14 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 7, sử dụng 2-(3-aminooxetan-3-yl)etanol thay cho 3-metyloxetan-3-yl)metanamin, thu được hợp chất 14 (1,09g) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,80 phút; m/z: 410,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 411,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,14 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,32 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,45 (br. s, 1 H), 4,56 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 7,10 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 10,02 (s, 1 H).

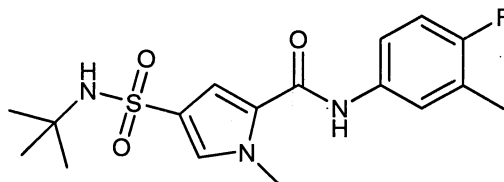
Hợp chất 15: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-4-[(3-hydroxyxyclobutyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (0,56g, 1,7mmol) được khuấy trong CH₂Cl₂ (15mL). cis-3-aminoxyclobutanol hydroclorua (0,23g, 1,9mmol) và DIPEA (1,5mL, 8,5mmol) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 60 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn thu

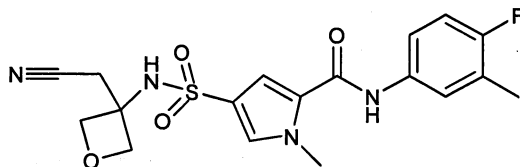
được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (metanol/diclorometan 2/98 đến 4/96). Các phân đoạn tinh khiết được gộp lại và dung môi được làm bay hơi và phần cặn thu được được làm kết tinh ra khỏi diclorometan, thu được hợp chất 15 (273mg) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi lọc và làm khô trong chân không. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,81 phút; m/z: 380,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 381,1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 - 1,71 (m, 2 H), 2,22 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,28 - 2,38 (m, 2 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 3,63 - 3,75 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 5,02 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J=9,1 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 3 H), 7,65 (dd, J=7,1, 2,4 Hz, 1 H), 10,03 (s, 1 H).

Hợp chất 16: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-1-methyl-pyrol-2-carboxamit



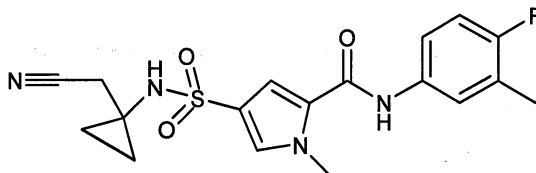
5-[(4-fluoro-3-methyl-phenyl)carbamoyl]-1-methyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (0,60g, 1,8mmol) được khuấy trong CH₂Cl₂ (15mL). tert-butylamin (0,23g, 1,9mmol) và DIPEA (0,8mL, 4,5mmol) được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi và EtOAc (50mL) được thêm vào. Sau khi rửa bằng HCl 1M (20mL), lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và dung môi được làm bay hơi. Chất rắn thu được được hòa tan trong diclorometan (10mL) và dung môi được làm bay hơi từ từ ở 50°C. Bước làm bay hơi được dừng lại khi bắt đầu kết tủa, và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng diclorometan (1mL) và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 16 (136mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,79 phút; m/z: 366,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 367,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,05 - 7,13 (m, 2 H), 7,29 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,45-7,55 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

Hợp chất 17: 4-[[3-(xyanometyl)oxetan-3-yl]sulfamoyl]-N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 10 (0,46g, 1,2mmol) được hòa tan trong diclometan khô (30mL) và DIPEA khô (0,31mL, 1,8mmol) được thêm vào. Hỗn hợp này được làm mát trong bể nước đá và được khuấy trong 20 phút. Sau đó, metansulfonyl clorua (0,10mL, 1,3mmol) trong diclometan khô (10mL) được thêm theo từng giọt vào trong vòng 10 phút, sau khi khuấy 30 phút nữa ở 0°C, hỗn hợp này được rửa bằng HCl 0,5M (50mL) và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (5mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (200mL) và các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn thu được được hòa tan trong DMSO khô. Dung dịch này được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa natri xyanua (0,12g, 2,4mmol) trong DMSO khô (25mL) ở 40°C. Hỗn hợp này được khuấy 2,5 giờ ở 40°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước (50mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được chiết bằng dietylete (3x100mL) và EtOAc (3 x 150mL). Lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên Na₂SO₄ và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng gradien rửa giải với EtOAc/heptan 0/100 đến 100/0. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và dung môi được loại bỏ, thu được hợp chất 17 (264mg) dưới dạng chất rắn màu be sau khi làm khô trong chân không. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,86 phút; m/z: 405,2 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 406,1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,28 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,28 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 4,55 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 7,11 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H), 8,46 - 8,53 (m, 1 H), 10,05 (s, 1 H).

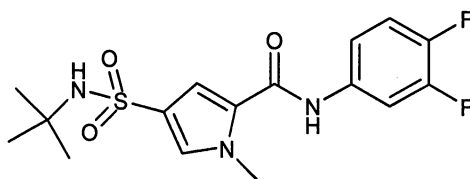
Hợp chất 18: 4-[[1-(xyanometyl)xyclpropyl]sulfamoyl]-N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 17, bắt đầu từ hợp chất 12 thay cho hợp chất 10. Phương pháp C: thời gian lưu: 1,69 phút; m/z: 389,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 390,1.

¹H NMR (360 MHz, Clorofom-d) δ ppm 0,63 - 0,74 (m, 4 H), 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,81 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,07 - 7,15 (m, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 8,13 - 8,20 (m, 1 H), 10,02 - 10,09 (m, 1 H).

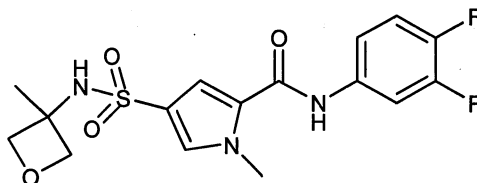
Hợp chất 19: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Dung dịch chứa 3,4-difloanilin (1,9mL, 19,2mmol) trong toluen (20mL) được thêm theo từng giọt (trong vòng 15 phút) vào dung dịch đang hồi lưu chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua trong toluen (250mL). Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở điểm hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ trong khi khuấy. Huyền phù màu xám được cô và phần cặn chứa 5-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua thu được được làm khô trong chân không và được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. Tert-butylamin (0,3mL, 2,8mmol) được thêm vào huyền phù chứa sản phẩm thô 5-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (1,2g, 2,55mmol) trong diclometan khô (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, NEt₃ (0,9mL, 6,4mmol) được thêm theo từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và ở 50°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (250mL). HCl 0,5N (30mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng này và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa lại bằng NaOH 0,5N (30mL), sau đó là bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (dung dịch rửa giải: CH₂Cl₂:MeOH 100:0 -> 95:5). Chất rắn màu trắng thu được được tán mịn trong lượng nhỏ CH₂Cl₂. Sau khi lọc, rửa bằng CH₂Cl₂ và làm khô trong chân không, thu được hợp chất 19 (310mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,02 phút; m/z: 370,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 371,1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (s, 9 H) 3,90 (s, 3 H) 7,16 (s, 1 H)

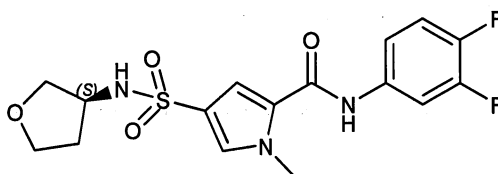
7,31 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 1 H) 7,45-7,53 (m, 1 H) 7,54 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J=13,5, 7,8, 2,2 Hz, 1 H) 10,24 (s, 1 H).

Hợp chất 20: N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 20 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 19, sử dụng 3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua thay cho tert-butylamin. Sau khi xử lý sau phản ứng, phần cặn thu được được tán mịn trong lượng nhỏ CH_2Cl_2 và được lọc, thu được chất bột màu trắng. Chất bột này được tán mịn trong EtOAc (1mL), được lọc và được rửa bằng lượng nhỏ CH_2Cl_2 , thu được hợp chất 20 (421mg) dưới dạng chất bột màu trắng sau khi làm khô trong chân không. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,86 phút; m/z: 384,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 385,1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,13 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 4,59 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,61 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,87 (ddd, J=13,5, 7,4, 2,6 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

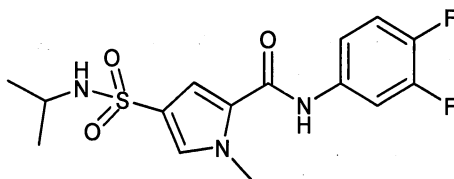
Hợp chất 21: N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-sulfamoylpyrol-2-carboxamit



Dung dịch chứa 3,4-difloanilin trong toluen (50mL) được thêm từ từ (trong vòng 1 giờ) vào dung dịch đang hồi lưu chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua trong toluen (200mL). Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở điểm hồi lưu trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ trong khi khuấy và sau đó được làm lạnh bằng bể nước đá. Chất kết tủa được lọc và dịch lọc được cô và được làm khô trong chân không, thu được phần cặn chứa 5-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua.

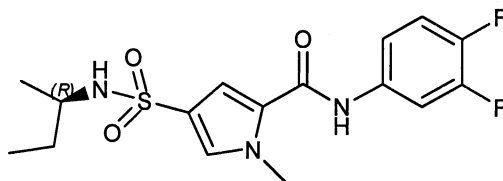
(S)-3-aminotetrahydrofuran tosylat (0,59g, 2,3mmol) được thêm vào huyền phù chứa 5-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (1,0g sản phẩm thô thu được ở trên) trong diclometan khô (50mL) ở nhiệt độ trong phòng. NEt_3 (0,72mL, 5,2mmol) được thêm theo từng giọt vào và hỗn hợp này được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. HCl 0,5N (30mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng này và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa lại bằng NaOH 0,5N (30mL), sau đó là bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 và được làm bay hơi.

Phần cặn thu được được tán mịn trong lượng nhỏ CH_2Cl_2 , được lọc và được rửa bằng lượng nhỏ CH_2Cl_2 , thu được hợp chất 21 (408mg) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô trong chân không. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,84 phút; m/z: 384,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 385,1. ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 - 1,76 (m, 1 H) 1,91 - 2,03 (m, 1 H) 3,40 - 3,47 (m, 1 H) 3,61 (td, J=8,1, 5,9 Hz, 1 H) 3,65 - 3,75 (m, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 7,33 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,88 (ddd, J=13,5, 7,6, 2,4 Hz, 1 H) 10,26 (s, 1 H). Hợp chất 22: N-(3,4-diflophenyl)-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



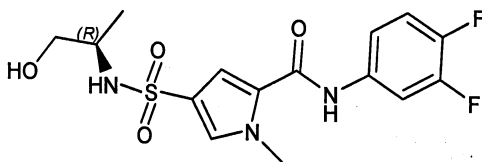
Hợp chất 22 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 21, sử dụng isopropylamin thay cho (S)-3-aminotetrahydrofuran tosylat. Sau khi xử lý sau phản ứng (chỉ có HCl 0,5N được sử dụng để rửa), phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (CH_2Cl_2 :MeOH 100:0 $\rightarrow$ 95:5), thu được hợp chất 22 (534mg) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô trong chân không. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,94 phút; m/z: 356,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 357,1. ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 (d, J=6,2 Hz, 6 H) 3,18-3,28 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 7,23 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J=13,4, 7,5, 2,6 Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

Hợp chất 23: N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[(1R)-1-metylpropyl]sulfamoylpyrol-2-carboxamit



Hợp chất 23 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 22, sử dụng (*R*)-(-)-2-aminobutan thay cho isopropylamin. Sau khi xử lý sau phản ứng, phần cặn thu được được tán mịn trong lượng nhỏ CH_2Cl_2 , được lọc và được rửa bằng lượng nhỏ CH_2Cl_2 . Chất rắn thu được được tán mịn với NaOH 0,5N và được lọc. Chất rắn màu trắng được rửa bằng nước, thu được hợp chất 23 (499mg) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô trong chân không. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,00 phút; m/z : 370,1 ($\text{M}-\text{H}^-$); khối lượng chính xác: 371,1. ^1H NMR (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,76 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H) 0,95 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H) 1,28 - 1,41 (m, 2 H) 3,00-3,13 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 7,18 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,56 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,88 (ddd, $J=13,4, 7,7, 2,4$ Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

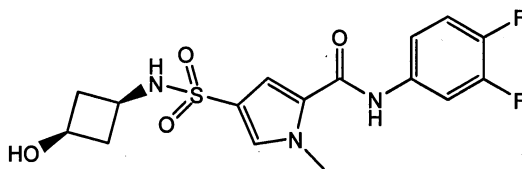
Hợp chất 24: N-(3,4-diflophenyl)-4-[[[(1*R*)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 24 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 19, sử dụng D-alaninol thay cho tert-butylamin, sử dụng 5 đương lượng NEt_3 và 1,5 giờ khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (250mL), HCl 0,5N (30mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng này và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa lại bằng NaOH 0,5N (30mL), sau đó là bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tán mịn trong lượng nhỏ CH_2Cl_2 , được lọc và được rửa bằng lượng nhỏ CH_2Cl_2 , thu được hợp chất 24 (717mg) dưới dạng chất bột màu trắng sau khi làm khô trong chân không. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,81 phút; m/z : 372,0 ($\text{M}-\text{H}^-$); khối lượng chính xác: 373,1. ^1H NMR (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,97 (d, $J=5,9$ Hz, 3 H) 3,06 - 3,17 (m, 2 H) 3,32 - 3,39 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,69 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H) 7,14 (d, $J=6,6$

Hz, 1 H) 7,32 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,57 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J=13,5, 7,6, 2,4 Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

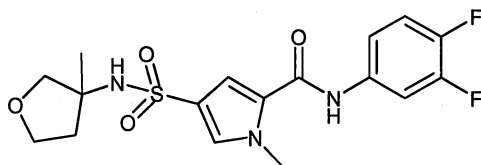
Hợp chất 25: N-(3,4-diflophenyl)-4-[(3-hydroxycyclobutyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 25 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 19, sử dụng cis-3-aminoxyclobutanol hydroclorua thay cho tert-butylamin và bổ sung thêm 2,5 đương lượng NEt_3 trước khi làm nóng đến 50°C .

Phần cặn thu được sau khi xử lý sau phản ứng được tán mịn trong lượng nhỏ CH_2Cl_2 , được lọc và được rửa bằng lượng nhỏ CH_2Cl_2 , thu được chất bột màu trắng, chất bột này được tán mịn tiếp trong $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 5/95. Sau khi lọc, rửa và làm khô trong chân không, hợp chất 25 (150mg) được thu nhận dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 0,80 phút; m/z: 384,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 385,1. ^1H NMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,59 - 1,71 (m, 2 H) 2,27 - 2,39 (m, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 1 H) 3,64 - 3,76 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 5,02 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 2 H) 7,88 (ddd, J=13,5, 7,6, 2,0 Hz, 1 H) 10,24 (s, 1 H).

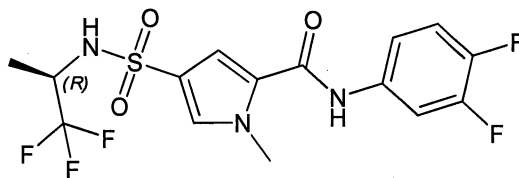
Hợp chất 91: N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)-sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 91 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 19, sử dụng 3-metyloxolan-3-amin hydroclorua thay cho tert-butylamin. Hợp chất 91 (206mg) được thu nhận dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,91 phút; m/z: 398,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 399,1. ^1H NMR (360 MHz, DMSO-d_6) ppm 1,28 (s, 3 H) 1,72 (dt, J=12,5, 7,5 Hz, 1 H) 2,12 - 2,21 (m, 1 H) 3,38 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 3,69 - 3,75 (m, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 7,33 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 7,36 - 7,46

(m, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,55 - 7,59 (m, 2 H) 7,88 (ddd, $J=13,4, 7,6, 2,4$ Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

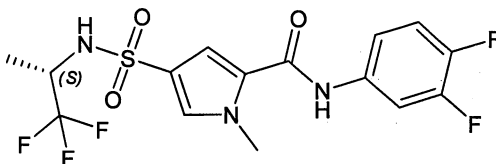
Hợp chất 92: N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-4-{[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]-sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 92 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 19, sử dụng (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin thay cho tert-butylamin. Hợp chất 92 kết tủa ra khỏi lớp nước chứa NaOH 0,5N có tính bazơ sau khi trung hòa. Hợp chất 92 được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: Uptisphere C₁₈ ODB - 10 μ m, 200g, 5cm), pha động: 0,5% dung dịch NH₄OAc trong nước + 10% CH₃CN, CH₃CN). Các phân đoạn thu được được cô (sang pha nước). Pha nước này được axit hóa bằng HCl 1N và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi, thu được hợp chất 92 (49mg) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô trong chân không ở 50°C. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,03 phút; m/z: 410,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 411,1.

¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 3,87 - 4,00 (m, 1 H) 7,35 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,37 - 7,52 (m, 2 H) 7,66 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,88 (ddd, $J=13,4, 7,6, 2,4$ Hz, 1 H) 8,18 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H).

Hợp chất 93: N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-4-{[(1*S*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit

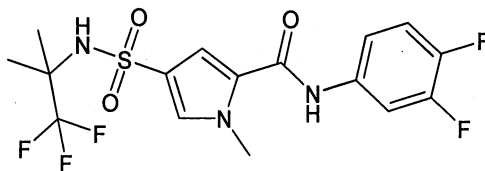


Hợp chất 93 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 92, sử dụng (*S*)-1,1,1-triflo-2-propylamin thay cho (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,03 phút; m/z: 410,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 411,1.

Quy trình thay thế để tổng hợp hợp chất 92

Metyl 1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (6,61g, 21,0mmol) và 3,4-difloanilin (3,26g, 25,24mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (150mL) và hỗn hợp này được khuấy và được làm mát trong bể nước đá. Lithi bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (63,1mL, 1M, 63,1mmol) được thêm theo từng giọt vào trong khoảng thời gian là 5 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ trong khi tiếp tục làm mát. Hai đương lượng khác của lithi bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (42,06mL, 1M, 42,06mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được làm dừng bằng cách sử dụng amoni clorua (bão hòa/200mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3 x 250mL). Các dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (250mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không, thu được chất bột màu nâu. Chất bột này được làm kết tinh hai lần ra khỏi metanol/nước. Chất kết tủa được thu lại trên màng lọc thủy tinh. Chất bột thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien rửa giải từ heptan đến EtOAc (100:0 đến 0:100) và tiếp theo bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien rửa giải từ diclometan đến MeOH (100:0 đến 99:1). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không, thu được chất bột. Phần cặn thu được được làm kết tinh ra khỏi metanol/nước. Các tinh thể màu trắng được thu lại trên màng lọc thủy tinh và được làm khô trong lò chân không ở 55°C trong 24 giờ, thu được hợp chất 92 (4,32g) dưới dạng các thể hình kim màu trắng. $[\alpha]_{D}^{20} = -11,6^{\circ}$ (c 0,85% trọng lượng/thể tích, MeOH). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 219,6°C.

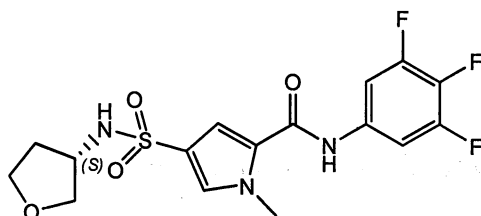
Hợp chất 95: N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[(2,2,2-triflo-1,1-dimetyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



5-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (648mg, 1,374mmol), 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin (262mg), DIPEA (0,296mL, 1,72mmol) trong axetonitril (65mL) được đun hồi lưu qua đêm. 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin (349mg) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu qua ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (100mL),

được rửa bằng HCl 1M, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn tinh khiết được thu lại, được cô và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 95 dưới dạng chất bột màu trắng (162mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,78 phút; m/z: 424,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 425,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 6 H), 3,92 (s, 3 H), 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,58 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,4, 7,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 10,25 (s, 1 H).

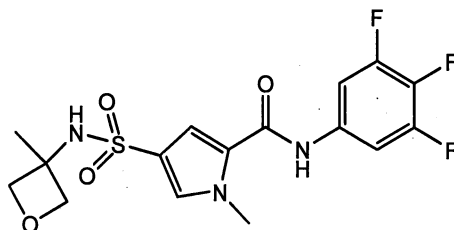
Hợp chất 26: 1-metyl-4-[[[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]sulfamoyl]-N-(3,4,5-triflophenyl)pyrol-2-carboxamit



Dung dịch chứa 3,4,5-trifloanilin (0,99g, 6,7mmol) trong toluen (20mL) được thêm theo từng giọt vào dung dịch đang hồi lưu chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua trong toluen (80mL). Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở điểm hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và được cô trong chân không. Sản phẩm thô chứa 1-metyl-5-[(3,4,5-triflophenyl)carbamoyl]pyrol-3-sulfonyl clorua thu được được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Dung dịch chứa (S)-(-)-3-aminotetrahydrofuran p-toluensulfonat (647mg, 2,5mmol) và DIPEA (0,98mL, 5,7mmol) trong CH₂Cl₂ (10mL) được thêm vào sản phẩm thô 1-metyl-5-[(3,4,5-triflophenyl)carbamoyl]pyrol-3-sulfonyl clorua (800mg) trong CH₂Cl₂ (150mL) và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan (400mL) và được rửa bằng HCl 1M (2x), nước và dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được hòa tan trong MeOH nóng (100mL) và nước được thêm vào. Chất kết tủa màu trắng tạo thành được lọc ra, được làm khô trong chân không và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 20 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 26 (286mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,67 phút; m/z: 401,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 403,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 - 1,76 (m, 1

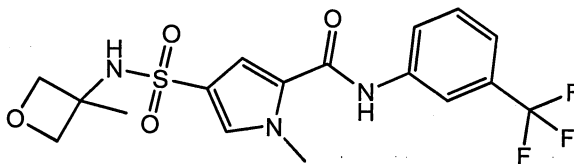
H), 1,91 - 2,03 (m, 1 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 3,55-3,65 (m, 1 H), 3,65 - 3,75 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 2 H), 10,33 (s, 1 H).

Hợp chất 27: 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-N-(3,4,5-triflophenyl)pyrrol-2-carboxamit



3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua (526mg, 4,3mmol) và DIPEA (1,8mL) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (5mL). Sản phẩm thô 1-metyl-5-[(3,4,5-triflophenyl)carbamoyl]-pyrrol-3-sulfonyl clorua (1,2g, thu được như được mô tả đối với hợp chất 26) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được nạp trực tiếp lên cột silicagel và được tinh chế bằng gradien rửa giải từ heptan đến EtOAc, thu được hợp chất 27 (758mg) dưới dạng chất bột màu trắng sau khi tán mịn trong CH₂Cl₂ và làm khô trong chân không. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,68 phút; m/z: 401,9 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 403,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=6,1 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J=10,3, 6,7 Hz, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H). DSC: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút, đỉnh cực (pic): 218°C.

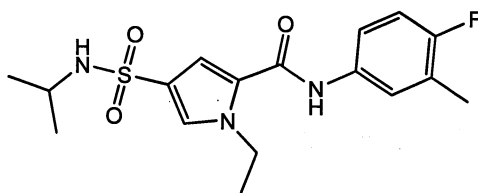
Hợp chất 28: 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-N-[3-(triflometyl)-phenyl]pyrrol-2-carboxamit



3-(triflometyl)anilin (0,41mL, 3,3mmol) được thêm theo từng giọt vào dung dịch đang hồi lưu chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrrol-2-cacbonyl clorua trong toluen (25mL). Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở điểm hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung dịch chứa 3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua (408mg, 3,3mmol) và DIPEA (0,57mL) trong

CH₂Cl₂ (2mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. 3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua bổ sung (0,5 đương lượng) và DIPEA bổ sung (0,5 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (2mL) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và trong 2 giờ nữa ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và chất kết tủa tạo thành được lọc ra, được tán mịn trong MeOH (12mL), được lọc và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 28 dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,99 phút; m/z: 416,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 417,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,39 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,58 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H).

Hợp chất 29: 1-etyl-N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-4-(isopropylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxamit

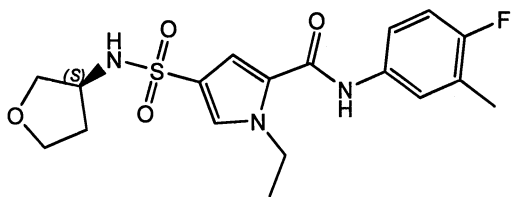


DMF (1 giọt) được thêm vào axit 4-closulfonyl-1-etyl-pyrrol-2-carboxylic (1g, thương phẩm từ enamin, EN300-43738, 4,2mmol) trong CH₂Cl₂, (10mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N₂, sau đó thêm từng giọt dung dịch chứa oxalyl clorua (1,44mL, 0,0168mol) trong CH₂Cl₂ (5mL) trong vòng 10 phút. Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi, và được làm bay hơi đồng thời với toluen khô (2x). Phần cặn chứa 4-closulfonyl-1-etyl-pyrrol-2-cacbonyl clorua thu được được sử dụng ở dạng nguyên trạng trong bước tiếp theo.

Dung dịch chứa 4-flo-3-metylanilin (527mg, 4,2mmol) trong toluen được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa sản phẩm thô 4-closulfonyl-1-etyl-pyrrol-2-cacbonyl clorua thu được ở trên trong toluen ở điểm hồi lưu trong vòng 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 30 phút và tiếp theo được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, thu được phần cặn chứa 1-etyl-5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]pyrrol-3-sulfonyl clorua, phần cặn này được sử dụng ở dạng nguyên

trạng trong bước tiếp theo. Một phần của sản phẩm thô 1-ethyl-5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]pyrol-3-sulfonyl clorua (708mg) thu được như vậy được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5mL) và isopropylamin (0,13mL, 1,6mmol) và DIPEA (0,72mL, 4,2mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (100mL) và được rửa bằng HCl 1M (2 x 10mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô, thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 10 đến 100%), thu được hợp chất 29 (270mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,02 phút; m/z: 366,2 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 367,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 1,31 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,20 - 3,33 (m, 1 H), 4,38 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 7,09 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 10,03 (br. s, 1 H).

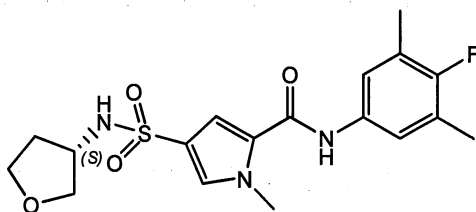
Hợp chất 30: 1-ethyl-N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-sulfamoylpyrol-2-carboxamit



Sản phẩm thô 1-ethyl-5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]pyrol-3-sulfonyl clorua (thu được như được mô tả đối với hợp chất 29) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5mL) và (S)-(-)-3-aminotetrahydrofuran p-toluensulfonat (410mg, 1,6mmol) và DIPEA (0,7mL, 4,2mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (100mL) và được rửa bằng HCl 1M (2 x 10mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô trong chân không để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 10 đến 100%), thu được hợp chất 30 (282mg) dưới dạng chất bột màu trắng sau khi làm khô trong chân không. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,92 phút; m/z: 394,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 395,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,64 - 1,75 (m, 1 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,36 - 3,45 (m, 1 H), 3,61 (td, J=8,0, 5,9 Hz, 1 H), 3,66 - 3,78 (m, 3 H), 4,39 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 7,09 (t, J=9,1 Hz, 1

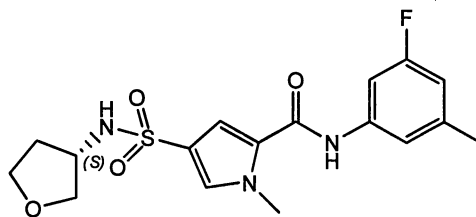
H), 7,30 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 7,61 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J=7,0, 2,4$ Hz, 1 H), 10,04 (br. s, 1 H).

Hợp chất 31: N-(4-flo-3,5-dimetyl-phenyl)-1-metyl-4-[[*(3S)*-tetrahydrofuran-3-yl]-sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit



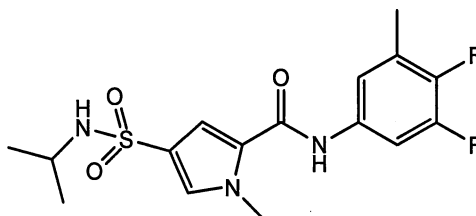
4-flo-3,5-dimetyl-benzenamin (995mg, 7,1mmol) đã được hòa tan trong toluen (20mL) được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrrol-2-cacbonyl clorua (1,7g) trong toluen (100mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 1 giờ và tiếp theo được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. (S)-(-)-3-aminotetrahydrofuran p-toluensulfonat (2,0g, 7,9mmol) và DIPEA (3,1mL, 17,9mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (50mL) được thêm vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong EtOAc (300mL), được rửa bằng HCl 1M (2x), nước và NaHCO_3 bão hòa. Dung dịch này được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (gradient từ 20 đến 100% EtOAc trong heptan). Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn thu được được làm tái kết tinh ra khỏi EtOAc nóng (100mL) sau khi thêm heptan. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 31 (1,7g) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,68 phút; m/z : 393,9 (M-H^-); khối lượng chính xác: 395,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 2,21 (d, $J=2,0$ Hz, 6 H), 3,40 - 3,47 (m, 1 H), 3,61 (td, $J=8,1, 5,9$ Hz, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J=6,8$ Hz, 2 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 9,94 (s, 1 H).

Hợp chất 32: N-(3-flo-5-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[[*(3S)*-tetrahydrofuran-3-yl]-sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 32 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 31, sử dụng 3-flo-5-metylanilin thay cho 4-flo-3,5-dimetyl-benzenamin. Sau khi chạy sắc ký cột silicagel (EtOAc trong heptan 20% đến 100%), hợp chất 32 (2,2g) được thu nhận dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,62 phút; m/z : 379,9 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 381,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 3,40 - 3,47 (m, 1 H), 3,61 (td, $J=8,0, 5,9$ Hz, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,75 (d, $J=9,7$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,38 (m, 1 H), 7,47 (d, $J=11,7$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H).

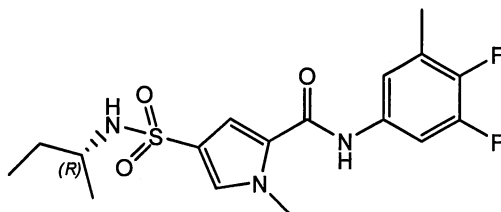
Hợp chất 33: N-(3,4-diflo-5-metyl-phenyl)-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Axit 3,4-diflo-5-metylbenzoic (Alfa Aesar, H32313-03, 4,8g, 26,9mmol) được hòa tan trong *t*-BuOH (100mL). NEt₃ (4,1mL, 29,6mmol) được thêm vào, sau đó là diphenylphosphoryl azit (7,5g, 27,4mmol) và hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được cô và phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 30 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không, thu được *tert*-butyl N-(3,4-diflo-5-metyl-phenyl)carbamate (4,15g) dưới dạng chất bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,47 (s, 9 H), 2,22 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 7,11 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,38 (m, 1 H), 9,47 (br. s., 1 H). HCl (6M trong *i*PrOH, 13,7mL) được thêm vào *tert*-butyl N-(3,4-diflo-5-metyl-phenyl)carbamate (4,15g) trong CH₂Cl₂ (100mL), và hỗn hợp này

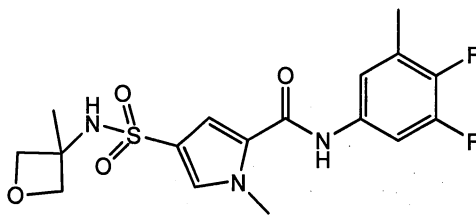
được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn rắn màu trắng được hòa tan trong nước (100mL), được kiềm hóa bằng NaOH 1M và được chiết bằng ete. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô, thu được 3,4-diflo-5-metyl-anilin dưới dạng chất dầu không màu, chất dầu này được lưu trữ trong nitơ trong bóng tối và được sử dụng ở dạng nguyên trạng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,13 (d, $J=2,2$ Hz, 3 H), 5,11 (s, 2 H), 6,16 - 6,23 (m, 1 H), 6,31 (ddd, $J=12,9$, 6,5, 2,8 Hz, 1 H). 3,4-diflo-5-metyl-anilin (209mg, 1,5mmol) đã được hòa tan trong toluen (20mL) được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (353mg) trong toluen (30mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 2 giờ, được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Isopropylamin (216mg, 3,7mmol) đã được hòa tan trong CH_2Cl_2 (50mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm và tiếp theo được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong metanol nóng (100mL) và H_2O được thêm vào. Chất kết tủa tạo thành được lọc ra và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 33 (385mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,83 phút; m/z : 370,0 (M-H^-); khối lượng chính xác: 371,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H), 2,28 (d, $J=2,0$ Hz, 3 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,19 (d, $J=7,0$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,66 (ddd, $J=12,9$, 7,1, 2,4 Hz, 1 H), 10,13 (s, 1 H).

Hợp chất 34: N-(3,4-diflo-5-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[[$(1R)$ -1-metylpropyl]-sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



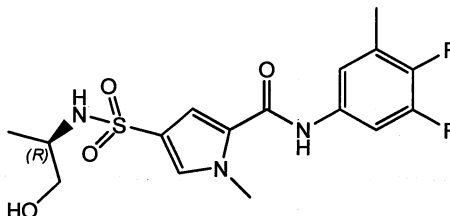
Hợp chất 34 (1,18g) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 33, sử dụng (R) -(-)-2-aminobutan thay cho $i\text{PrNH}_2$. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,87 phút; m/z : 384,1 (M-H^-); khối lượng chính xác: 385,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 0,96 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 1,29 - 1,42 (m, 2 H), 2,28 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 3,00-3,12 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,15 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,67 (ddd, $J=13,0$, 7,0, 2,4 Hz, 1 H), 10,11 (s, 1 H).

Hợp chất 35: N-(3,4-diflo-5-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)-sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



3,4-diflo-5-metyl-anilin (600mg, 4,2mmol) đã được hòa tan trong toluen (20mL) được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (1,0g) trong toluen (50mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 2 giờ, được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Hỗn hợp chứa 3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua (570mg, 4,6mmol) và DIPEA (1,8mL, 10,5mmol) đã được hòa tan trong CH₂Cl₂ (100mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm và tiếp theo được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong metanol nóng (200mL) và H₂O được thêm vào. Chất kết tủa tạo thành được lọc ra và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 35 (1,1g) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,66 phút; m/z: 398,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 399,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 2,28 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J=12,9, 7,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H).

Hợp chất 36: N-(3,4-diflo-5-metyl-phenyl)-4-[(1R)-2-hydroxy-1-metyl-etyl]-sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit

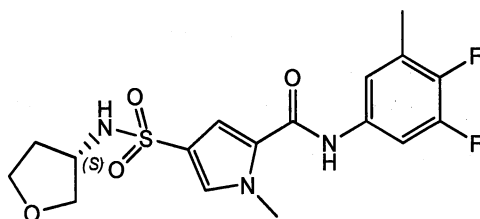


3,4-diflo-5-metyl-anilin (600mg, 4,2mmol) đã được hòa tan trong toluen (20mL) được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (353mg) trong toluen (100mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 2 giờ, được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. D-alaninol (787mg, 10,5mmol) trong CH₂Cl₂ (100mL) được thêm vào, sau đó

là CH₃CN (50mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm và tiếp theo được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong metanol ẩm (50mL) và H₂O được thêm vào. Chất kết tủa tạo thành được lọc ra và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 36 (1,16g).

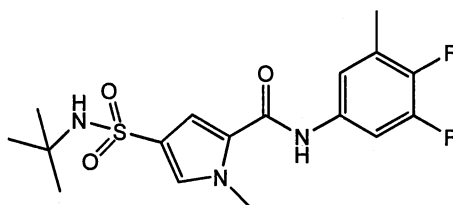
Phương pháp A: thời gian lưu: 1,57 phút; m/z: 386,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 387,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 2,28 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,07 - 3,20 (m, 2 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,65 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J=12,9, 7,0, 2,5 Hz, 1 H), 10,13 (s, 1 H).

Hợp chất 37: N-(3,4-diflo-5-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-sulfamoylpyrrol-2-carboxamit



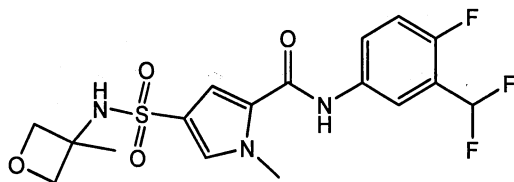
Hợp chất 37 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 35, sử dụng (S)-(-)-3-aminotetrahydrofuran p-toluensulfonat thay cho 3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua. Sau khi phản ứng, phần cặn thu được được hòa tan trong EtOAc (300mL), được rửa bằng HCl 1M (2x), nước và NaHCO₃ bão hòa. Dung dịch này được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được làm tái kết tinh ra khỏi metanol nóng (50mL) sau khi thêm nước. Hợp chất 37 (464mg) được thu nhận dưới dạng các tinh thể dạng bông màu trắng sau khi làm khô trong chân không. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,65 phút; m/z: 398,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 399,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,90-2,03 (m, 1 H), 2,28 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,40 - 3,47 (m, 1 H), 3,61 (td, J=8,0, 5,9 Hz, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J=12,9, 7,0, 2,5 Hz, 1 H), 10,14 (s, 1 H).

Hợp chất 38: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3,4-diflo-5-metyl-phenyl)-1-metyl-pyrrol-2-carboxamit



Hợp chất 38 (399mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 33, sử dụng tert-butylamin thay cho iPrNH₂. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,86 phút; m/z: 384,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 385,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 2,28 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,11 (s, 1 H), 7,31 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,52 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J=1,0 Hz, 1 H), 10,11 (s, 1 H).

Hợp chất 39: N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit

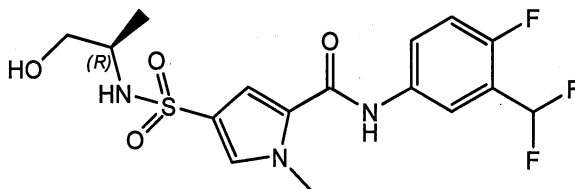


3-(diflometyl)-4-flo-anilin (1 đương lượng) được thêm theo từng giọt (0,1mL/phút) vào 4-closulfonyl-1-metyl-pyrrol-2-cacbonyl clorua (1,6g) trong toluen (100mL) ở điểm hồi lưu. Sau khi thêm, hỗn hợp này được đun hồi lưu tiếp trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng chứa 5-[[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]carbamoyl]-1-metyl-pyrrol-3-sulfonyl clorua này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và được sử dụng ở dạng nguyên trạng trong bước tiếp theo. 3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua (449mg, 3,6mmol) và DIPEA (1,14mL, 6,6mmol) đã được hòa tan trong CH₂Cl₂ (5mL) được thêm vào một nửa của dung dịch chứa 5-[[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]carbamoyl]-1-metyl-pyrrol-3-sulfonyl clorua thu được ở trên, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. DIPEA bổ sung (1,14mL, 6,6mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy qua ngày cuối tuần. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit, sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc, thu được hợp chất 39 (681mg) dưới dạng chất bột màu trắng.

Phương pháp C: thời gian lưu: 1,60 phút; m/z: 416,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 417,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,22 (t, J=54,4 Hz, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 2 H),

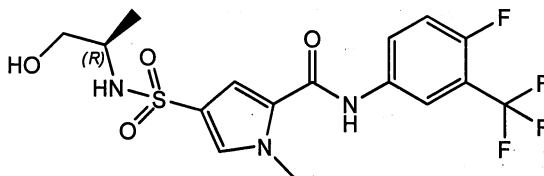
7,59 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,84 - 7,93 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,05 (dd, $J=6,3, 2,5$ Hz, 1 H), 10,25 (s, 1 H).

Hợp chất 40: N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 40 (670mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 39, sử dụng D-alaninol thay cho 3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua. Phương pháp C: thời gian lưu: 1,50 phút; m/z : 404,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 405,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,05 - 3,21 (m, 2 H), 3,33 - 3,38 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,66 (t, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J=54,4$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,36 (t, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,89 (dd, $J=8,8, 3,3$ Hz, 1 H), 8,06 (dd, $J=6,3, 2,5$ Hz, 1 H), 10,26 (s, 1 H).

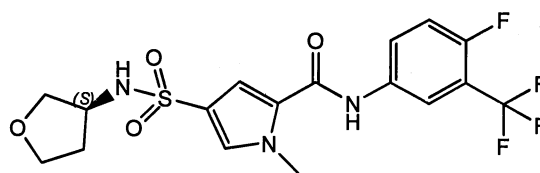
Hợp chất 41: N-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]-4-[[*(1R)*-2-hydroxy-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 41 (376mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 40, sử dụng 4-flo-3-(triflometyl)anilin thay cho 3-(diflometyl)-4-flo-anilin.

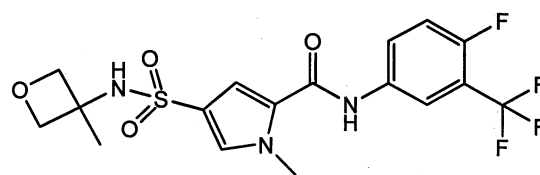
Phương pháp B: thời gian lưu: 0,93 phút; m/z : (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 423,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,07 - 3,20 (m, 2 H), 3,34 - 3,39 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,66 (t, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,50 (t, $J=9,9$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,99 - 8,08 (m, 1 H), 8,20 (dd, $J=6,6, 2,6$ Hz, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

Hợp chất 42: N-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]-1-metyl-4-[[*(3S)*-tetrahydrofuran-3-yl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



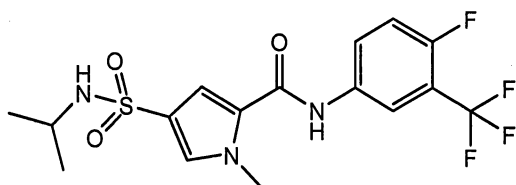
Hợp chất 42 (569mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 41, sử dụng (*S*)-(-)-3-aminotetrahydrofuran-4-toluen-sulfonat thay cho D-alaninol. Phương pháp C: thời gian lưu: 1,77 phút; m/z : 434,1 ($M-H$)⁻; khối lượng chính xác: 435,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 - 1,77 (m, 1 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 3,40 - 3,48 (m, 1 H), 3,61 (td, $J=8,0, 5,9$ Hz, 1 H), 3,66 - 3,77 (m, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 7,36 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,50 (t, $J=9,8$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,99 - 8,07 (m, 1 H), 8,20 (dd, $J=6,4, 2,6$ Hz, 1 H), 10,35 (s, 1 H).

Hợp chất 43: N-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-4-[(3-methyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamide



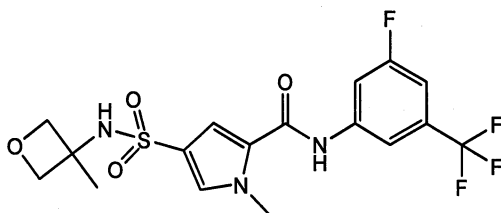
Hợp chất 43 (164mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 41, sử dụng 3-methyl-3-oxetanamin hydroclorua thay cho D-alaninol. Sau khi chạy sắc ký cột silicagel, hợp chất này được làm tái kết tinh ra khỏi MeOH. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,73 phút; m/z : 434,0 ($M-H$)⁻; khối lượng chính xác: 435,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,36 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,50 (t, $J=9,8$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,99 - 8,07 (m, 1 H), 8,20 (dd, $J=6,5, 2,5$ Hz, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

Hợp chất 44: N-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(isopropylsulfamoyl)-1-methyl-pyrrol-2-carboxamide



Hợp chất 44 (146mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 41, sử dụng isopropylamin thay cho D-alaninol. Sau khi chạy sắc ký cột silicagel, hợp chất này được tán mịn với MeOH và diisopropylete, thu được hợp chất 44 dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,06 phút; m/z: 406,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 407,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,20 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=9,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 1 H), 8,20 (dd, J=6,4, 2,6 Hz, 1 H), 10,33 (s, 1 H).

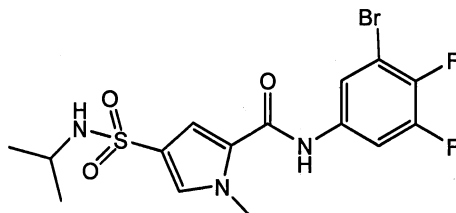
Hợp chất 45: N-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-4-[(3-methyloxetan-3-yl)sulfonyl]pyrrole-2-carboxamide



4-closulfonyl-1-metyl-pyrrol-2-cacbonyl clorua (800mg) được hòa tan trong toluen (25mL) và được đưa đến điểm hồi lưu. 3-amino-5-flobenzotriflorua (592mg, 3,3mmol) được thêm theo từng giọt vào. Sau khi thêm, phản ứng được đun hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và 3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua (408mg, 3,3mmol) và DIPEA (1,4 mL, 8,3mmol) đã được hòa tan trong CH₂Cl₂ (2mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. 3-metyl-3-oxetanamin hydroclorua bổ sung (0,5 đương lượng) và DIPEA bổ sung (0,5 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (2mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được đưa đến 50°C và được khuấy trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan lại trong EtOAc (30mL). Các chất kết tủa tạo thành được lọc ra và dịch lọc được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn thu được được tán mịn trong MeOH (15mL), được lọc và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 45 (704mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,05 phút; m/z: 434,2 (M-H)⁻; khối lượng

chính xác: 435,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,37 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,91 - 8,02 (m, 3 H), 10,46 (s, 1 H).

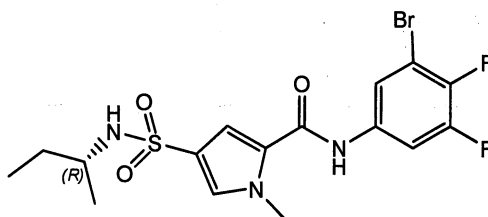
Hợp chất 46: N-(3-bromo-4,5-diflo-phenyl)-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



3-bromo-4,5-difloanilin (2,6g, 12,8mmol) trong toluen (20mL) được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (3100mg, 12,8mmol) trong toluen (160mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 2 giờ và tiếp theo được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Isopropylamin (7,3mL, 85,4mmol) và DIPEA (2,2mL, 12,8mmol) trong CH_2Cl_2 (70mL) được thêm vào một phần ba của hỗn hợp chứa 5-[(3-bromo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua nêu trên. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau một vài giây, hỗn hợp đồng nhất trở thành huyền phù.

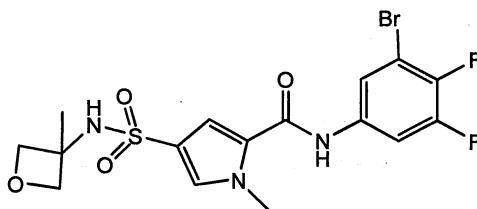
Các chất rắn được lọc, được rửa bằng CH_2Cl_2 (4mL) và được làm khô qua đêm trong chân không, thu được hợp chất 46 (1,02g) dưới dạng chất bột màu trắng nhạt. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,10 phút; m/z : 436,1 (M-H^-); khối lượng chính xác: 437,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,14 - 3,30 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,22 (d, $J=7,0$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,74 - 7,95 (m, 2 H), 10,27 (s, 1 H).

Hợp chất 47: N-(3-bromo-4,5-diflo-phenyl)-1-metyl-4-[(1R)-1-metylpropyl]-sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



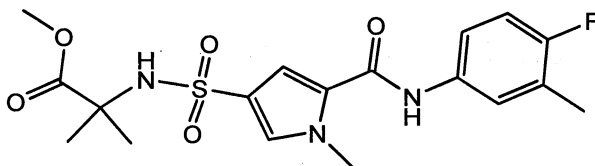
Hợp chất 47 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 46, sử dụng (R)-(-)-2-aminobutan (4 đương lượng) thay cho isopropylamin. Sau khi thêm (R)-(-)-2-aminobutan, hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Chất rắn được lọc, được rửa bằng CH_2Cl_2 và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 47 (1,17g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,15 phút; m/z: 448,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 449,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 0,96 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,24 - 1,46 (m, 2 H), 3,07 (spt, J=6,7 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,17 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,78 - 7,95 (m, 2 H), 10,26 (s, 1 H).

Hợp chất 48: N-(3-bromo-4,5-difluo-phenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)-sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit



Hợp chất 48 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 46, sử dụng 3-metyl-3-oxetanamin (4 đương lượng) thay cho isopropylamin. Sau khi thêm 3-metyl-3-oxetanamin, hỗn hợp này được khuấy trong 5 ngày. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng CH_2Cl_2 và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 48 (707mg) dưới dạng chất bột màu trắng nhạt. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,00 phút; m/z: 464,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 465,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,59 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,84 (td, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,89 (ddd, J=7,7, 5,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,98 (br. s., 1 H), 10,28 (br. s., 1 H).

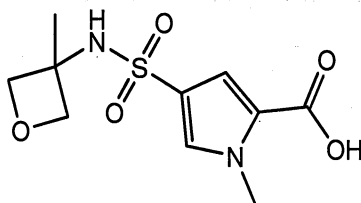
Hợp chất 49: metyl 2-[[5-[(4-flu-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrrol-3-yl]sulfonylamino]-2-metyl-propanoat



5-[(4-flu-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrrol-3-sulfonyl clorua (1,96g) được khuấy trong CH_2Cl_2 (90mL). DIPEA (1,0mL, 5,9mmol) và metyl este

hydroclorua axit alpha-aminoisobutyric (1g, 6,5mmol) được thêm vào trong môi trường khí N₂ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ. DIPEA bổ sung (2mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 80 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng HCl 1M (100mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄. Sau khi làm bay hơi dung môi, phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại, dung môi được làm bay hơi và chất rắn thu được được làm khô trong chân không. Hợp chất 49 (1,6g) được thu nhận dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,70 phút; m/z: 410,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 411,1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H), 2,23 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,10 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,48-7,56 (m, 2 H), 7,65 (dd, J=7,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H).

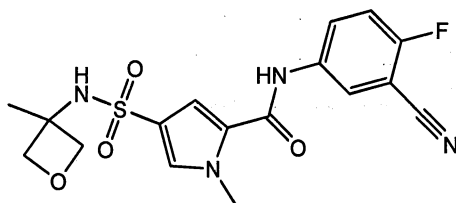
Tổng hợp axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxylic



Axit closulfonic (80mL) được làm lạnh đến 0°C và methyl 1-metylpyrol-2-carboxylat (20g, 143,73mmol) được thêm theo từng giọt vào. Sau khi thêm, hỗn hợp này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong một giờ nữa. Hỗn hợp thu được được thêm theo từng giọt vào hỗn hợp nước-nước đá được khuấy cơ học và được kiểm soát nhiệt độ (1500mL), giữ nhiệt độ thấp hơn 5°C. Chất kết tủa màu trắng được tạo ra. Hỗn hợp nước thu được được chiết bằng diclometan (3 x 500mL). Các dịch chiết gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được methyl 4-(closulfonyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxylat (29,4g) dưới dạng chất bột màu trắng, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Metyl 4-(closulfonyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxylat (5g, 1,04mmol) được hòa tan trong axetonitril (50mL). Diisopropyletylamin (9,06mL, 52,6mmol) được thêm vào, sau đó là 3-metyl-3-oxetanamin (1,92g, 22,1mmol) và hỗn hợp thu được được đun hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong diclometan (250mL) và được rửa bằng HCl (2 x 150mL). Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc

và được cô trong chân không, thu được metyl 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxylat (6,07g) dưới dạng chất bột màu be, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,63 phút; m/z: 287,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 288,1. Metyl 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxylat (6,07g, 21,05mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (60mL). Lithi hydroxit (0,76g, 31,58mmol) trong nước cất (8mL) được thêm vào, sau đó là metanol (3mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 72 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp này được cô đến khi chỉ còn lại nước và nước cất bổ sung (15mL) được thêm vào. Sau khi trung hòa bằng axit clohydric (1M/trong nước/31,6mL, 31,58mmol), hỗn hợp thu được được chiết bằng 2-metyltetrahydrofuran (3 x 20mL). Các dịch chiết gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxylic (5,77g) dưới dạng chất bột màu trắng sáng, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,26 phút; m/z: 273,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 274,1.

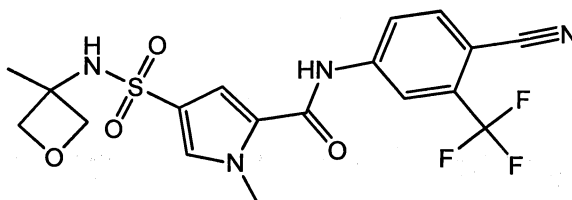
Hợp chất 50: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxylic (0,25g, 0,91mmol) và HATU (0,36g, 0,96mmol) được nạp vào ống. N,N-dimetylformamit (1mL) và diisopropyletylamin (0,47mL, 2,73mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Tiếp theo, 5-amino-2-flobenzonitril (0,26g, 1,82mmol) được thêm vào cùng một lúc và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được thêm vào nước cất (10mL) trong điều kiện khuấy và hỗn hợp này được để khuấy trong 1 giờ. Chất kết tủa được tạo ra, chất kết tủa này được thu lại trên màng lọc và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 50 (0,25g) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,83 phút; m/z: 391,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 392,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,35 (d,

$J=1,5$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,93 - 8,07 (m, 2 H), 8,21 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

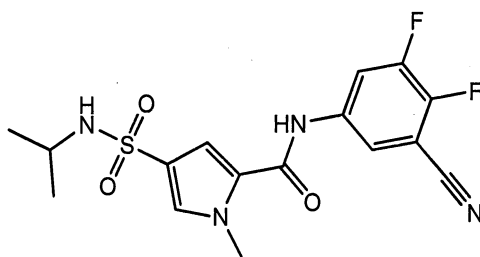
Hợp chất 51: N-[4-xyano-3-(triflometyl)phenyl]-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)-sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxylic (0,2g, 0,73mmol) và HATU (0,29g, 0,77mmol) được nạp vào ống. N,N-dimetylformamit (1mL) và diisopropyletylamin (0,38mL, 2,19mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. 4-amino-2-(triflometyl)benzonitril (0,27g, 1,46mmol) được thêm vào hỗn hợp này cùng một lúc và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được thêm vào nước cất (10mL) trong điều kiện khuấy. Hỗn hợp thu được được để khuấy trong 1 giờ, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng 2-metyl tetrahydrofuran (3 x 20mL). Các dịch chiết gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô thu được được hòa tan trong diclometan (3mL) và được nạp trực tiếp lên miếng silic oxit. Hỗn hợp này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (gradien rửa giải EtOAc/heptan 0:100 đến 100:0) Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 51 (18,1mg) dưới dạng chất bột màu trắng sáng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,67 phút; m/z: 440,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 442,1.

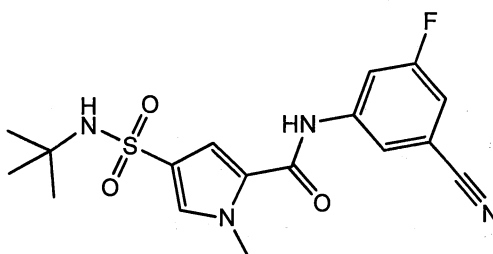
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,14 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,41-7,46 (m, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 8,00 (br. s., 1 H), 8,07 - 8,14 (m, 1 H), 8,16 - 8,23 (m, 1 H), 8,34 - 8,45 (m, 1 H), 10,69 (br. s., 1 H).

Hợp chất 52: N-(3-xyano-4,5-diflo-phenyl)-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Huyền phù đã được loại khí chứa hợp chất 46 (400mg, 0,917mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (93,0mg, 0,79mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (57,3mg, 0,050mmol) trong DMF (3mL) được khuấy ở 75°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và các chất rắn được lọc ra và được rửa bằng DMF (2mL). Sau đó, dịch lọc được rót vào nước (50mL). Các chất kết tủa được lọc và được rửa bằng nước để thu được chất bột màu trắng nhạt. Chất rắn này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 50%) để thu được chất bột màu trắng (310mg). Chất bột màu trắng này được tinh chế bằng kỹ thuật LCMS điều chế (Hypersyl C18 BDS-3 μm , 100 x 4,6mm, pha động: NH_4HCO_3 0,2% trong nước, metanol). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi đến khi khô, được hòa tan trong metanol lần nữa và được làm bay hơi đến khi khô và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 52 (27,8mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,01 phút; m/z : 381,1($\text{M}-\text{H}$) $^-$; khối lượng chính xác: 382,1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,23 (br. s., 1 H), 7,34 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,98 (dt, $J=4,6, 2,2$ Hz, 1 H), 8,14 (ddd, $J=12,9, 7,5, 2,5$ Hz, 1 H), 10,47 (br. s., 1 H).

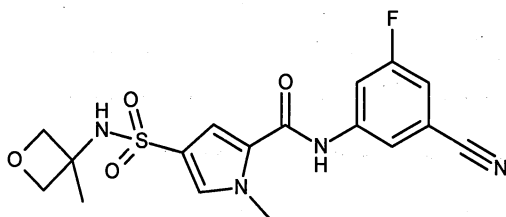
Hợp chất 53: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3-xyano-5-flo-phenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



5-amino-3-flobenzonitril (1034mg, 7,6mmol) đã được hòa tan trong toluen (10mL) được thêm theo từng giọt trong vòng 5 phút vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (1839mg, 7,6mmol) trong toluen (190mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 3 giờ và được cô trong chân không, thu

được sản phẩm thô 5-[(3-xyano-5-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua dưới dạng chất bột màu nâu, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. (2,74g). ^1H NMR (400 MHz, axetonitril- d_3) δ ppm 3,97 (s, 3 H), 7,24 - 7,29 (m, 1 H), 7,42 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 2 H), 8,93 (br. s, 1 H). Dung dịch chứa 5-[(3-xyano-5-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (892mg, 2,48mmol) và tert-butylamin (544mg, 7,44mmol) trong axetonitril (100mL) được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C , thu được hợp chất 53 (631mg). Phương pháp A, thời gian lưu: 1,74 phút; m/z : 377,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 378,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,92 (s, 3 H), 7,15 (s, 1 H), 7,37 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,52 - 7,56 (m, 1 H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 7,99 - 8,01 (m, 1 H), 10,44 (s, 1 H).

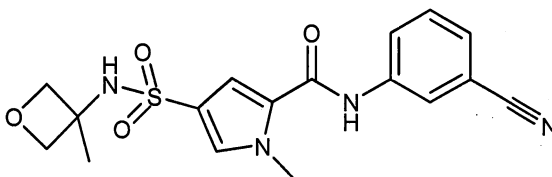
Hợp chất 54: N-(3-xyano-5-flo-phenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)-sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Dung dịch chứa 5-[(3-xyano-5-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (924mg, 2,57mmol) và 3-metyl-3-oxetanamin (559mg, 6,4mmol) trong axetonitril (100mL) được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C , thu được hợp chất 54 (630mg). Phương pháp A, thời gian lưu: 1,52 phút; m/z : 391,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 392,1

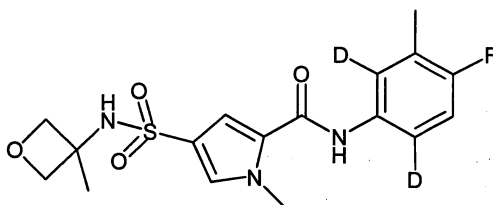
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,38 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,64 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,93 - 7,98 (m, 1 H), 7,98 - 8,01 (m, 2 H), 10,46 (s, 1 H).

Hợp chất 55: N-(3-xyanophenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



3-aminobenzonitril (360mg, 3,0mmol) đã được hòa tan trong toluen (10mL) được thêm theo từng giọt vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (752mg, 3,1mmol) trong toluen (90mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 2,5 giờ, được lắng gạn khi vẫn còn nóng và được cô trong chân không, thu được sản phẩm thô 5-[(3-xyanophenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua. Dung dịch chứa 3-metyloxetan-3-amin (0,271g, 3,11mmol) trong CH₃CN (10mL, đạt tiêu chuẩn phân tích (p.a.: pro-analysis), được làm khô trên chất đã sàng qua rây phân tử) được thêm vào dung dịch đang được khuấy chứa 5-[(3-xyanophenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (1,00g, 3,11mmol) trong CH₃CN (40mL, đạt tiêu chuẩn phân tích (p.a.: pro-analysis), được làm khô trên chất đã sàng qua rây phân tử). DIPEA (1,07mL, 6,21mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng EtOAc-heptan 0/100 đến 100/0 làm dung dịch rửa giải. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi. Phần cặn được khuấy trong CH₂Cl₂ (4mL), được lọc ra, được rửa bằng CH₂Cl₂ (3x), và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 55 (0,43g). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,42 phút; m/z: 373,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 374,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,38 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,85-8,10 (m, 2 H), 8,16 - 8,24 (m, 1 H), 10,00 - 10,67 (m, 1 H).

Hợp chất 56: N-(2,6-dideuterio-4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



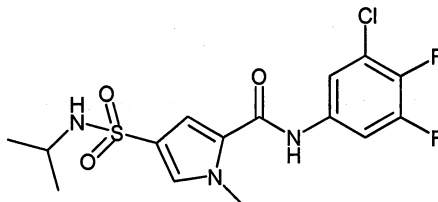
4-fluoro-3-methyl-anilin (1386mg, 11,075mmol), DCI 1M (2075mg, 11,075mmol) trong 11mL D₂O được làm nóng trong lò vi sóng ở 180°C trong vòng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước cất (50mL), được kiềm hóa bằng NaOH 1M, được pha loãng bằng nước muối đến khi sản phẩm tách ra dưới dạng chất dầu và được chiết bằng Et₂O. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô, thu được 2,6-dideuterio-4-fluoro-3-methyl-anilin (1068mg) dưới dạng chất dầu màu nâu sáng, chất dầu này được sử dụng ở dạng nguyên trạng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,09 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 4,79 (br. s., 2 H), 6,75 (d, J=9,9 Hz, 1 H).

2,6-dideuterio-4-fluoro-3-methyl-anilin (1068mg, 8,40mmol) đã được hòa tan trong toluen (10mL) được thêm theo từng giọt trong vòng 5 phút vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-methyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (2033mg, 8,40mmol) trong toluen (210mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 90 phút và được cô trong chân không, thu được sản phẩm thô 5-[(2,6-dideuterio-4-fluoro-3-methyl-phenyl)-carbamoyl]-1-methyl-pyrol-3-sulfonyl clorua dưới dạng chất bột màu xám, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng (2810mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,91 phút; m/z: 331,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 332,0. ¹H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ ppm 2,30 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 7,01 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,57 (br. s., 1 H). 3-methyl-3-oxetanamin (491mg, 5,63mmol) và DIPEA (0,97mL, 5,63mmol) được thêm vào dung dịch chứa 5-[(2,6-dideuterio-4-fluoro-3-methyl-phenyl)carbamoyl]-1-methyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (750mg, 2,25mmol) trong diclometan (100mL) và được khuấy qua đêm và được cô trong chân không ở 50°C. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (150mL), được rửa hai lần bằng HCl 1M, nước và dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Dung dịch này được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc ấm (75mL) và sản phẩm kết tinh lại sau khi thêm heptan (350mL). Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 56 (532mg). Phương pháp A, thời gian lưu: 1,56 phút; m/z: 382,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác:

383,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,23 (d, $J=2,0$ Hz, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 4,13 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

Hợp chất 57: N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit

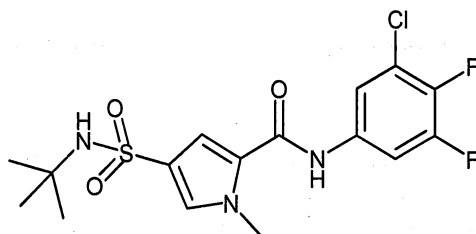


Axit 3-clo-4,5-diflobenzoic (1011mg, 52,5mmol) được hòa tan trong rượu tert-butyl (200mL). Trietylamin (8mL, 57,8mmol) được thêm vào, sau đó là diphenylphosphoryl azit (14,74g, 53,6mmol) và hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan và lần nữa bằng 10% CH_2Cl_2 trong heptan đến 100% CH_2Cl_2 . Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không, thu được tert-butyl N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamate dưới dạng chất bột màu trắng (10,68g). Phương pháp A: thời gian lưu: 2,09 phút; m/z : 262,0 (M^+H^-); khối lượng chính xác: 263,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 7,37 - 7,57 (m, 2 H), 9,74 (s, 1 H). HCl (6M trong iPrOH) (20mL, 120mmol) được thêm vào tert-butyl N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamate (10,68g, 40,5mmol) đã được hòa tan trong diclometan (200mL) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn rắn màu trắng được hòa tan trong nước (100mL), được kiềm hóa bằng NaOH 1M và được chiết bằng ete. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô, thu được 3-clo-4,5-diflo-anilin (6,53g) dưới dạng chất dầu không màu, chất dầu này được lưu trữ trong nitơ trong bóng tối. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,53 (s, 2 H), 6,34 - 6,61 (m, 2 H).

3-clo-4,5-diflo-anilin (3,43g, 20,95mmol) được hòa tan trong toluen (10mL) được thêm theo từng giọt trong vòng 5 phút vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (5,07g, 20,95mmol) trong toluen (525mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 90 phút và sau đó được cô trong chân không, thu được sản phẩm thô 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-

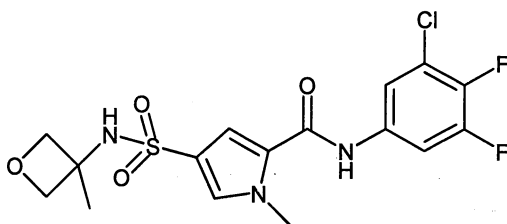
sulfonyl clorua (7,83g) dưới dạng chất bột màu nâu, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Hỗn hợp chứa 5-[(3-clo-4,5-diflophenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (1002mg, 2,58mmol) và isopropylamin (457mg, 7,73mmol) trong axetonitril (100mL) được khuấy 60 phút. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể màu be được lọc ra và được làm khô trong chân không qua đêm ở 50°C, thu được hợp chất 57 (706mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,88 phút; m/z: 390,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 391,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,22 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 10,29 (s, 1 H).

Hợp chất 58: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



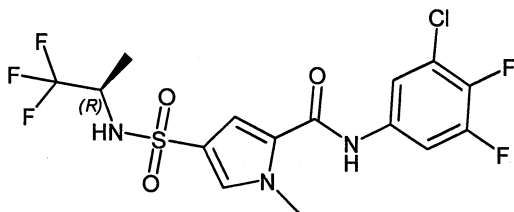
Hỗn hợp chứa 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (1008mg, 2,59mmol), tert-butylamin (569mg, 7,78mmol) trong axetonitril (100mL) được khuấy 60 phút. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể màu be được lọc ra và được làm khô trong chân không qua đêm ở 50°C, thu được hợp chất 58 (773mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,95 phút; m/z: 404,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 405,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,14 (s, 1 H), 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 10,28 (s, 1 H).

Hợp chất 59: N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)-sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hỗn hợp chứa 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (1,0g, 2,57mmol), 3-metyl-3-oxetanamin (560mg, 6,43mmol) và axetonitril (100mL) được đun hồi lưu 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến 20°C và được pha loãng bằng nước (350mL). Sản phẩm kết tinh, được lọc ra và được làm khô trong chân không qua đêm, thu được hợp chất 59 dưới dạng chất bột màu be (677mg). Phương pháp A, thời gian lưu: 1,77 phút; m/z: 418,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 419,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,74 - 7,87 (m, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

Hợp chất 60: N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



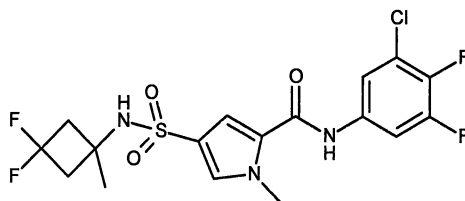
Hỗn hợp chứa 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (1008mg, 2,59mmol), (R)-1,1,1-triflo-2-propylamin (1026mg, 9,07mmol) trong axetonitril (100mL) được đun hồi lưu qua đêm. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể màu be được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 60 (673mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,92 phút; m/z: 444,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 445,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,83 - 4,01 (m, 4 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 8,19 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,32 (s, 1 H).

Quy trình thay thế để tổng hợp hợp chất 60

Axit 1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (8,0g, 26,7mmol), HATU (12,7g, 33,3mmol), Et₃N (9,3mL, 66,6mmol) và 3-clo-4,5-diflo-anilin (5,44g, 33,3mmol) trong DMF (30mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được thực hiện trực tiếp kỹ thuật sắc ký cột trên ống Reveleris loại 330g trong hệ thống Biotage, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và được tinh chế lần nữa theo cách giống như vậy. Các phân đoạn sản phẩm được cô, được hòa tan trong EtOAc ấm và

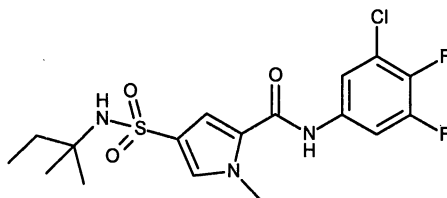
sản phẩm kết tinh lại sau khi thêm heptan. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô qua ngày cuối tuần trong chân không ở 50°C. Các tinh thể (7,97g) được hòa tan trong metanol ấm (150mL) và sản phẩm kết tinh lại sau khi thêm nước. Sản phẩm này được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm, thu được hợp chất 60 (7,44g). $[\alpha]_{365}^{20} = -9,5^\circ$ (c 1,30% trọng lượng/thể tích, MeOH). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 204,6°C.

Hợp chất 65: N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)-4-[(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



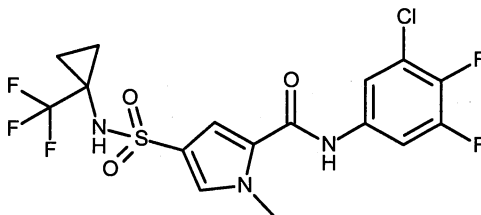
Hỗn hợp chứa 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (622mg, 1,69mmol), 3,3-diflo-1-metyl-xyclobutanamin hydroclorua (306mg, 2,527mmol), DIPEA (0,87mL, 5,06mmol) và axetonitril (100mL) được đun hồi lưu 60 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn thu được được hòa tan trong EtOAc (100mL), được rửa bằng HCl 1M, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được hòa tan trong axetonitril (50mL). Nước được thêm vào đến khi quan sát thấy sự kết tủa. Hỗn hợp này được để tán mịn thêm qua đêm. Các tinh thể màu be được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 65 (473mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,89 phút; m/z: 452,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 453,0. ¹H NMR (400 MHz, axetonitril-d₃) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 2,44 - 2,59 (m, 2 H), 2,78 - 2,94 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 5,89 (s, 1 H), 7,14 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,59 (dt, J=5,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, J=12,4, 6,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,64 (br. s., 1 H).

Hợp chất 66: N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)-4-(1,1-dimetylpropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



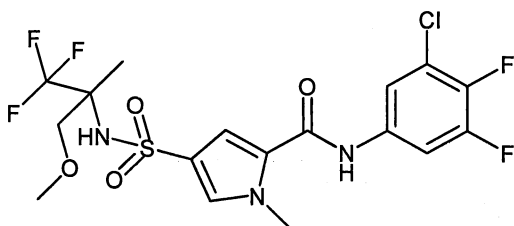
Hỗn hợp chứa 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (572mg, 1,472mmol), tert-amylamin (327mg, 3,68mmol) trong axetonitril (75mL) được khuấy 48 giờ. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 66 (356mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 2,09 phút; m/z: 418,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 419,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,78 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,12 (s, 6 H), 1,49 (q, J=1,0 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,01 (s, 1 H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 10,28 (s, 1 H).

Hợp chất 72: N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)-xyclopropyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



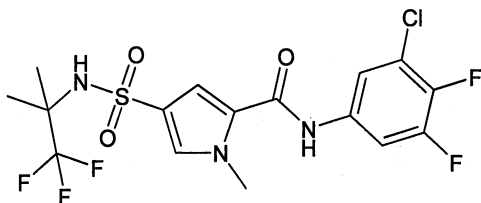
Hỗn hợp chứa 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (1274mg, 3,28mmol), 1-(triflometyl)xyclopropanamin (1000mg, 7,99mmol) và trietylamin (0,57mL, 4,1mmol) trong axetonitril (100mL) được đun hồi lưu qua đêm. Lượng tương đương của 1-(triflometyl)xyclopropanamin được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu tiếp qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (100mL), được rửa bằng HCl 1M, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn tinh khiết được cô, thu được hợp chất 72 (42,4mg) dưới dạng chất bột. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,95 phút; m/z: 456,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 457,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 - 1,22 (m, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,74 - 7,86 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

Hợp chất 73: N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)-1-metyl-4-[[2,2,2-triflo-1-(metoxymetyl)-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hỗn hợp chứa 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (318mg, 0,817mmol), 1,1,1-triflo-3-metoxi-2-metyl-propan-2-amin hydroclorua (237mg, 1,23mmol) và trietylamin (0,34mL, 1,45mmol) trong axetonitril (7mL) được làm nóng trong lò vi sóng ở 150°C trong vòng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong nước (50mL) và được rửa bằng HCl 1M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn được làm kết tinh bằng cách hòa tan trong metanol (5mL) sau khi thêm nước. Các tinh thể được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 73 (17,8mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,97 phút; m/z: 488,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 489,0. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,46 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,74 - 7,89 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

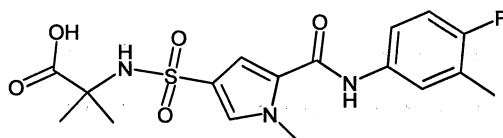
Hợp chất 96: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1-metyl-4-[(2,2,2-triflo-1,1-dimetyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin (0,344g, 2,71mmol) được hòa tan trong pyridin (10mL, được làm khô trên chất đã sàng qua rây phân tử) trong môi trường khí N₂. 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (0,5g, 1,35mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng HCl 1M (100mL) và được chiết

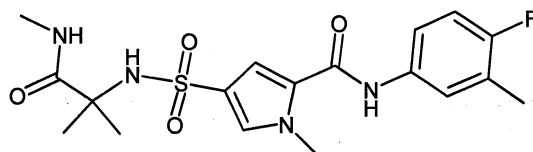
bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, sau đó là NaHCO_3 bão hòa, được làm khô bằng Na_2SO_4 và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5mL) và chất kết tủa tạo thành được lọc ra và được rửa bằng CH_2Cl_2 (2 x 5mL). Dịch lọc được cô và phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel (EtOAc-heptan 0/100 đến 100/0) và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật sắc ký cột pha đảo, thu được hợp chất 96 (45mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 2,03 phút; m/z : 457,9 (M-H^-); khối lượng chính xác: 459,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (s, 6 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,75 - 7,89 (m, 2 H), 8,08 (br. s., 1 H), 10,33 (br. s., 1 H).

Hợp chất 61: Axit 2-[[5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-yl]-sulfonylamino]-2-metyl-propanoic



LiOH (0,567g, 13,5mmol) được hòa tan trong nước (20mL) và được thêm theo từng giọt vào hỗn hợp chứa hợp chất 49 (1,39g, 3,38mmol) trong MeOH (40mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 7 giờ. Sau đó, HCl 1N (15mL, 15,2mmol) được thêm theo từng giọt vào. Sau 16 giờ không khuấy, chất kết tủa màu trắng được lọc ra, được rửa bằng metanol/nước (2:1; 2 x 60mL). Chất rắn màu trắng được làm khô trong chân không ở 50°C , thu được hợp chất 61 (1,09g). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,19 phút; m/z : 396,0 (M-H^-); khối lượng chính xác: 397,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (s, 6 H), 2,22 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 7,05 - 7,13 (m, 1 H), 7,30 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,45-7,55 (m, 2 H), 7,57 - 7,68 (m, 2 H), 10,01 (s, 1 H), 12,42 - 12,58 (m, 1 H).

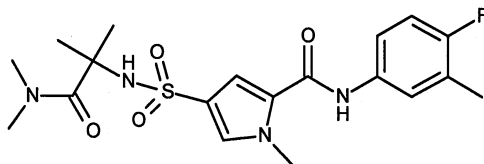
Hợp chất 62: 4-[[[1,1-dimetyl-2-(metyl-amino)-2-oxo-etyl]sulfamoyl]-N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI, 0,326g, 2,013mmol) được thêm vào dung dịch đang được khuấy chứa hợp chất 61 (0,32g, 0,805mmol) trong axetonitril đã được làm

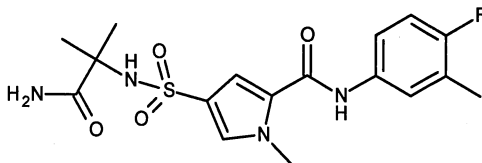
khô trên chất đã sàng qua rây phân tử (10mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong ống được bịt kín ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiếp theo, metylamin (2M trong metanol, 4,0mL, 8,1mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi và metylamin dư được loại bỏ và hỗn hợp này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và dung môi được làm bay hơi và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 62 (221mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,49 phút; m/z: 409,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 410,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,53 (d, J=4,6 Hz, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 7,06 - 7,13 (m, 1 H), 7,27 - 7,30 (m, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,43 - 7,48 (m, 1 H), 7,50 - 7,54 (m, 2 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 9,97 - 10,04 (m, 1 H).

Hợp chất 63: 4-[[2-(dimethylamino)-1,1-dimethyl-2-oxo-etyl]sulfamoyl]-N-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



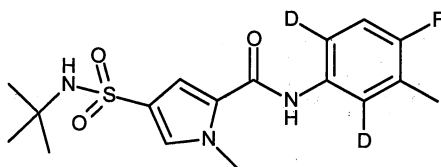
1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 0,149g, 0,921mmol) được thêm vào dung dịch đang được khuấy chứa hợp chất 61 (0,366g, 0,921mmol) trong axetonitril trong ống được bịt kín trong môi trường khí N₂. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, CDI bổ sung (0,224g, 1,381mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy tiếp trong 2 giờ. Lượng dimethylamin dư được thêm vào (10 giọt từ bình áp suất). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng AcCN (1 x 2mL) và chất rắn được làm khô ở 50°C trong chân không, thu được hợp chất 63 (323mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,51 phút; m/z: 423,2 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 424,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ ppm 1,39 (s, 6 H), 2,22 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,97 (s, 6 H), 3,91 (s, 3 H), 7,02 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=1,8 Hz, 2 H), 7,37 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,58 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 9,74 (br. s., 1 H).

Hợp chất 64: 4-[(2-amino-1,1-dimetyl-2-oxo-etyl)sulfamoyl]-N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



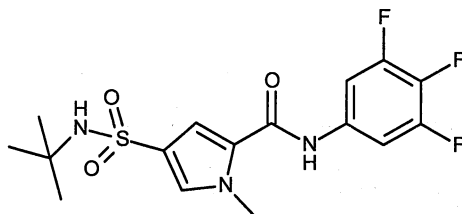
1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI, 0,295g, 1,820mmol) được thêm vào dung dịch đang được khuấy chứa hợp chất 61 (0,289g, 0,727mmol) trong axetonitril trong ống được bịt kín trong môi trường khí N₂ và được khuấy 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được thêm theo từng giọt vào NH₃ 7M trong metanol (25mL). Dung môi được làm bay hơi, để lại chất dầu màu vàng, chất dầu này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và dung môi được làm bay hơi và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 64 (123mg) dưới dạng chất rắn. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,44 phút; m/z: 395,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 396,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 60°C) δ ppm 1,35 (s, 6 H), 2,22 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 6,91 (br. s., 2 H), 7,02 - 7,08 (m, 1 H), 7,11 (br. s., 1 H), 7,30 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 2 H), 7,61 (dd, J=7,4, 2,3 Hz, 1 H), 9,86 (br. s., 1 H).

Hợp chất 67: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(2,6-dideuterio-4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



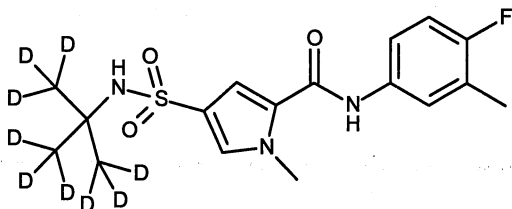
t-butylamin (245mg, 3,35mmol) được thêm vào dung dịch chứa 5-[(2,6-dideuterio-4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (372mg, 1,116mmol) trong axetonitril (25mL) và được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 67 (260mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,76 phút; m/z: 368,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 369,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 2,22 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,06 - 7,11 (m, 2 H), 7,29 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

Hợp chất 68: 4-(tert-butylsulfamoyl)-1-metyl-N-(3,4,5-triflophenyl)pyrol-2-carboxamit



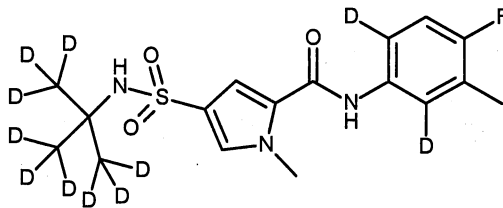
t-butylamin (498mg, 6,806mmol) được thêm vào dung dịch chứa 1-metyl-5-[(3,4,5-triflophenyl)carbamoyl]pyrol-3-sulfonyl clorua (800mg, 2,269mmol) trong axetonitril (50mL) và được khuấy 3 giờ. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,91 phút; m/z: 388,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 389,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,14 (s, 1 H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J=10,6, 6,6 Hz, 2 H), 10,30 (s, 1 H).

Hợp chất 69: N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[[2,2,2-trideuterio-1,1-bis(trideuteriometyl)etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



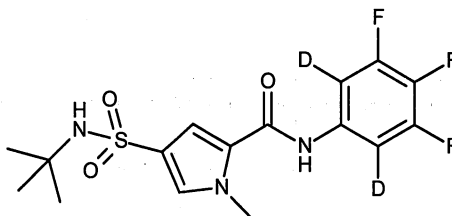
1,1,1,3,3,3-hexadeuterio-2-(trideuteriometyl)propan-2-amin (473mg, 5,76mmol) được thêm vào dung dịch chứa 5-[(4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (635mg, 1,92mmol) trong axetonitril (43mL) và được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,74 phút; m/z: 375,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 376,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 7,29 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=7,2, 2,5 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

Hợp chất 70: N-(2,6-dideuterio-4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[[2,2,2-trideuterio-1,1-bis(trideuteriometyl)etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



1,1,1,3,3,3-hexadeuterio-2-(trideuteriometyl)propan-2-amin (377mg, 4,59mmol) được thêm vào dung dịch chứa 5-[(2,6-dideuterio-4-flo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (611mg, 1,84mmol) trong axetonitril (41mL) và được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,82 phút; m/z: 377,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 378,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,23 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,05 - 7,12 (m, 2 H), 7,29 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

Hợp chất 71: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(2,6-dideuterio-3,4,5-triflo-phenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



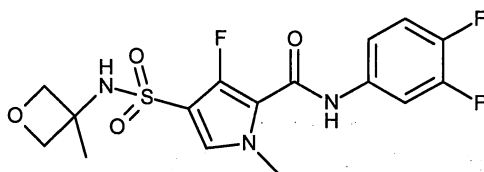
t-butylamin (331mg, 4,53mmol) được thêm vào dung dịch chứa 5-[(2,6-dideuterio-3,4,5-triflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (666mg, 1,51mmol) (thu được theo cách tương tự như được mô tả trong phần tổng hợp đối với hợp chất 56, bắt đầu từ 3,4,5-trifloanilin thay cho 4-flo-3-metyl-anilin, thông qua 2,6-dideuterio-3,4,5-triflo-anilin) trong axetonitril (30mL) và được khuấy 1 giờ. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,89 phút; m/z: 389,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 391,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,14 (s, 1 H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

Tổng hợp axit 3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic

Natri hydrua (914mg, 23,87mmol) được thêm vào dung dịch chứa etyl 3-flo-1H-pyrol-2-carboxylat (2885mg, 18,36mmol) và iodometan (3888mg, 23,9mmol) trong DMF khô (43mL) và hỗn hợp này được khuấy trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng HCl 1M và được cô. Phần cặn được hòa tan trong nước/EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được hòa tan trong axetonitril (50mL), được rửa bằng heptan và được cô, thu được chất lỏng màu nâu chứa sản phẩm thô etyl 3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat, sản phẩm này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Axit closulfonic (1344mg, 11,53mmol) được hòa tan trong diclometan (50mL) và được làm mát trong bể nước đá. Sản phẩm thô etyl 3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1880mg) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy 90 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô và chất bột màu nâu còn lại được làm khô trong 17 giờ trong chân không ở 50°C (axit 5-etoxycacbonyl-4-flo-1-metyl-pyrol-3-sulfonic, 2477mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 0,76 phút; m/z: 250,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 251,0. Hỗn hợp chứa sản phẩm thô axit 5-etoxycacbonyl-4-flo-1-metyl-pyrol-3-sulfonic (2318mg) trong thionylclorua (20mL) được làm nóng ở 80°C trong vòng 30 phút. Dung dịch này được cô và phần cặn (chứa etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat) được hòa tan trong axetonitril (25mL). 3-metyloxetan-3-amin (3035mg, 34,84mmol) đã được hòa tan trong axetonitril (20mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn thu được được hòa tan trong diclometan (200mL), được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 5 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không, thu được etyl 3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1900mg) dưới dạng chất bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,52 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,15 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,27 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,57 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H). Hỗn hợp chứa etyl 3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1900mg, 5,93mmol), lithi hydroxit (426mg, 17,8mmol), THF (20mL) và nước cất (5mL) được khuấy 210 phút ở nhiệt độ trong phòng. THF được chưng cất ra và hỗn hợp này được trung hòa bằng HCl 1M (5,9mL, 5,9mmol). Hỗn hợp này được chiết

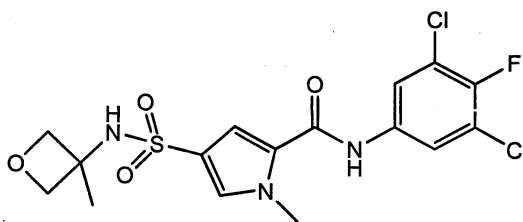
bằng 2-metyltetrahydrofuran (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Chất bột màu trắng thu được được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C (axit 3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-pyrrol-2-carboxylic, 1710mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 0,68 phút; m/z: 290,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 292,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,52 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,15 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,52 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 13,11 (br. s, 1 H).

Hợp chất 74: N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit



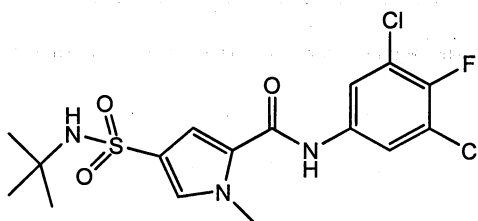
Triethylamin (0,19mL, 1,36mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit 3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylic (133mg, 0,57mmol) trong DMF (1mL), sau đó là HATU (216mg, 0,57mmol) và được khuấy 20 phút. Sau đó, 3,4-difloanilin (117mg, 0,91mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được trộn với nước (10mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 30mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và chất bột màu trắng còn lại được hòa tan trong EtOAc ấm (10mL) và sau khi thêm heptan, hợp chất kết tinh. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 74 (102mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,62 phút; m/z: 401,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 403,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,35 - 7,47 (m, 2 H), 7,51 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H).

Hợp chất 75: N-(3,5-diclo-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrrol-2-carboxamit



3,5-diclo-4-floanilin (1534 mg, 8,5mmol) đã được hòa tan trong toluen (10mL) được thêm vào 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (2063mg, 8,52mmol) trong toluen (115mL) ở điểm hồi lưu và được đun hồi lưu 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc khi vẫn còn nóng và dịch lọc được cô, thu được sản phẩm thô 5-[(3,5-diclo-4-flophenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua dưới dạng chất bột thô màu be, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. ^1H NMR (400 MHz, axetonitril- d_3) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 7,39 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 3 H), 8,78 (br. s., 1 H). 3-metyl-3-oxetanamin (407,3mg, 4,68mmol) được thêm vào sản phẩm thô 5-[(3,5-diclo-4-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (601mg) trong axetonitril (57mL) và được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể màu trắng tạo thành được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C trong vòng 4 giờ. Hợp chất 75 được làm tái kết tinh ra khỏi EtOAc sau khi thêm heptan. Các tinh thể màu trắng (346mg) được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C qua ngày cuối tuần. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,77 phút; m/z : 434,0 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 435,0.

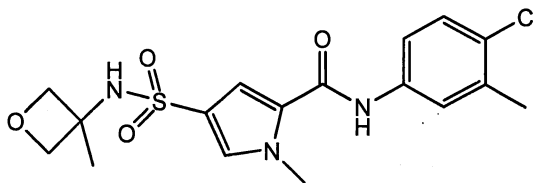
Hợp chất 76: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3,5-diclo-4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



tert-butylamin (450,6mg, 6,16mmol) được thêm vào sản phẩm thô 5-[(3,5-diclo-4-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (792mg) trong axetonitril (75mL) và được khuấy 2 giờ. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt

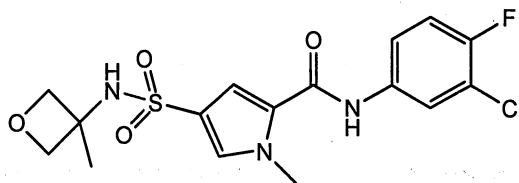
đầu. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 76 (517mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,14 (s, 1 H), 7,33 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 10,26 (s, 1 H). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,99 phút; m/z : 420,0 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 421,0.

Hợp chất 77: N-(4-clo-3-metylphenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



DIPEA (0,471mL, 2,73mol) được thêm vào dung dịch đang được khuấy chứa axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (0,25g, 0,000911mol) và CH_3CN (5mL) trong môi trường khí N_2 . 4-clo-3-metylanilin (0,142g, 1mmol), sau đó là HATU (364mg, 0,957mmol), được thêm vào dung dịch thu được. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và để yên trong 2 giờ. Sản phẩm này được lọc ra, được rửa bằng CH_3CN (5x), và được làm khô ở 50°C trong chân không, thu được hợp chất 77 (190mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,13 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,31 - 7,40 (m, 2 H), 7,54 - 6 7,62 (m, 2 H), 7,73 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,70 phút; m/z : 396,0 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 397,1.

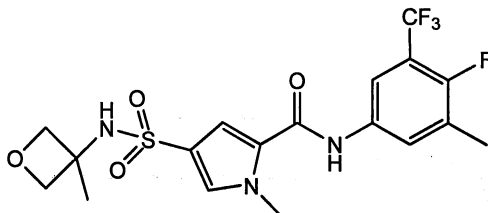
Hợp chất 78: N-(3-clo-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (250mg, 0,911mmol) và HATU (433mg, 1,14mmol) được hòa tan trong DMF (5mL) và được khuấy trong 10 phút. 3-clo-4-floanilin (265mg, 1,8mmol) và DIPEA (0,471mL, 2,73mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ

trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit, sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc, thu được hợp chất 78 dưới dạng chất bột màu trắng sau khi tán mịn trong MeOH. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,93 phút; m/z : 400,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 401,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,13 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,40 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J=9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1 H), 7,96 (br. s., 1 H), 8,01 (dd, J=6,9, 2,5 Hz, 1 H), 10,21 (s, 1 H).

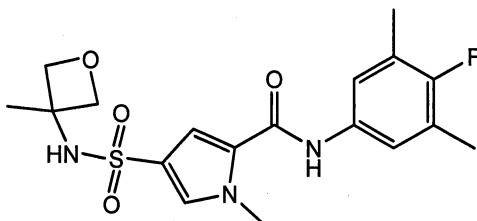
Hợp chất 79: N-[4-flo-3-metyl-5-(triflometyl)phenyl]-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 79 (1,9g) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 75, sử dụng 4-flo-3-metyl-5-(triflometyl)anilin thay cho 3,5-diclo-4-floanilin.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,31 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,92 - 8,03 (m, 3 H), 10,25 (br. s., 1 H). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,04 phút; m/z : 448,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 449,1. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 192,0°C.

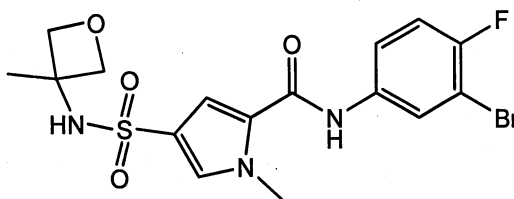
Hợp chất 80: N-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)-sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (200mg, 0,73mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2mL). HATU (0,35g, 0,91mmol) được thêm vào, sau đó là diisopropyletylamin (0,38mL, 2,19mmol). Hỗn

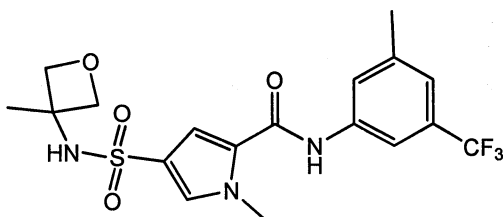
hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, 4-flo-3,5-dimetylanilin (0,2g, 1,46mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 24 giờ và tiếp theo được rót lên 10mL nước đá. Hỗn hợp này được chiết bằng 2-Me-THF (3 x 10mL). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien rửa giải từ heptan đến EtOAc (100:0 đến 0:100). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không và được làm khô trong lò chân không ở 55°C trong 24 giờ, thu được hợp chất 80 (130mg): Phương pháp B: thời gian lưu: 0,93 phút; m/z : 394,2 (M-H^-); khối lượng chính xác: 395,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,21 (d, $J=1,8$ Hz, 6 H), 3,91 (s, 3 H), 4,13 (d, $J=5,7$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,94 (br. s., 1 H), 9,94 (br. s., 1 H).

Hợp chất 81: N-(3-bromo-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



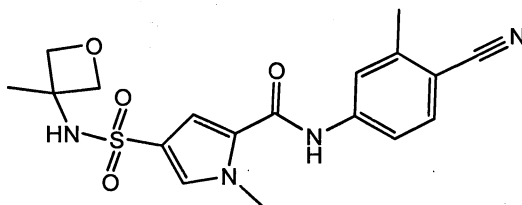
Hợp chất 81 (129mg) được điều chế như được mô tả đối với hợp chất 80, sử dụng 3-bromo-4-floanilin thay cho 4-flo-3,5-dimetylanilin. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,93 phút; m/z : 444,1 (M-H^-); khối lượng chính xác: 445,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 - 1,60 (m, 3 H), 3,83 - 3,99 (m, 3 H), 4,13 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,28 - 7,44 (m, 2 H), 7,59 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,71 (ddd, $J=9,0, 4,4, 2,4$ Hz, 1 H), 7,97 (br. s., 1 H), 8,13 (dd, $J=6,5, 2,5$ Hz, 1 H), 10,20 (br. s., 1 H).

Hợp chất 82: 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-N-[3-metyl-5-(triflo-metyl)phenyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



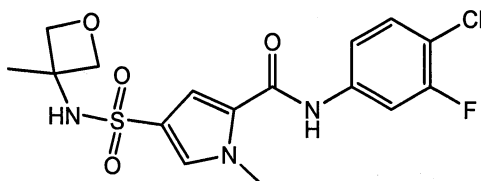
Hợp chất 82 (167mg) được điều chế như được mô tả đối với hợp chất 80, sử dụng 3-metyl-5-triflometylanilin thay cho 4-flo-3,5-dimetylanilin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,01 phút; m/z: 430,2 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 431,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,39 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,90 - 8,08 (m, 2 H), 10,24 (br. s., 1 H).

Hợp chất 83: N-(4-xyano-3-metylphenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 83 (76mg) được điều chế như được mô tả đối với hợp chất 80, sử dụng 4-amino-2-metyl-benzonitril thay cho 4-flo-3,5-dimetylanilin. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,81 phút; m/z: 387,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 388,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 - 1,59 (m, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,40 (d, J=2,0 6 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,98 (br. s., 1 H), 10,32 (br. s., 1 H).

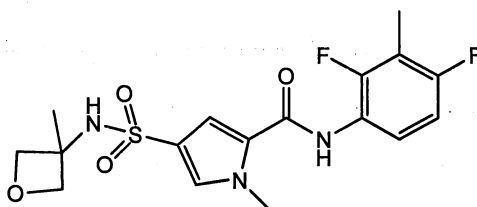
Hợp chất 84: N-(4-clo-3-flophenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (200mg, 0,729mmol) được hòa tan trong DMF (5mL) và trietylamin (0,405mL, 2,92mmol) và HATU (360mg, 0,95mmol) được thêm vào. Sau 10 phút, 4-clo-3-floanilin (212mg, 1,46mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được làm nóng ở 50°C trong 1 giờ. 4-clo-3-floanilin bổ sung (424mg, 2,92mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (50mL) và được lọc. Chất kết tủa

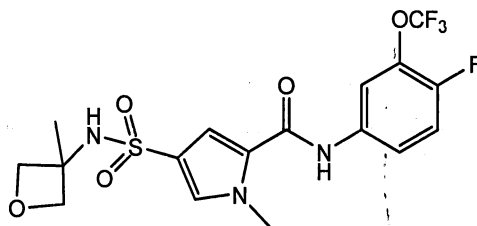
tạo thành được lọc và chất rắn được rửa bằng nước. Dịch lọc được lưu trữ trong 42 giờ và chất kết tủa tạo thành được lọc và được rửa bằng nước. Các chất rắn được gộp lại và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100%), thu được hợp chất 84 dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng được tán mịn trong metanol (5mL), được lọc và được làm khô trong lò chân không qua đêm, thu được hợp chất 84 (119mg) dưới dạng chất bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,36 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,45 - 7,67 (m, 3 H), 7,68 - 8,56 (m, 2 H), 10,30 (br. s., 1 H). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,96 phút; m/z : 400,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 401,1.

Hợp chất 85: N-(2,4-diflo-3-metylphenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



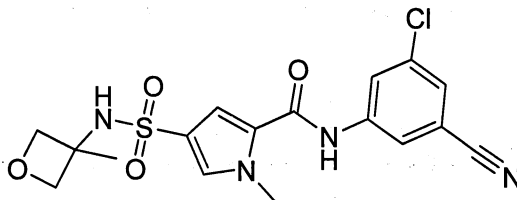
2,4-diflo-3-metyl-anilin (0,306g, 2,14mol) được hòa tan trong axetonitril (50mL, 0,957mol), axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (0,645g, 2,35mmol) và Et_3N (0,891mL, 6,41mmol) được thêm vào. HATU (0,975g, 2,57mmol) được thêm vào cùng một lúc. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong 80 giờ. Dung môi được loại bỏ, nước (1 x 50mL) được thêm vào và hỗn hợp này được rửa bằng nước muối (1 x 5mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi. Hỗn hợp sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel (EtOAc-heptan 0/100 đến 100/0). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi. Chất rắn thu được được làm kết tinh bằng cách làm bay hơi dung dịch axetonitril/ H_2O , chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước (2mL) và được làm khô ở 50°C trong chân không, thu được hợp chất 85. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,55 phút; m/z : 398,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 399,1. ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,13 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 7,07 (td, $J=9,0, 1,8$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 7,59 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,00 (br. s., 1 H), 9,95 (br. s., 1 H).

Hợp chất 86: N-[4-flo-3-(triflometoxy)phenyl]-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 86 (127mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 80, sử dụng 4-flo-3-(triflometoxy)anilin thay cho 4-flo-3,5-dimetylanilin. Phương pháp B, thời gian lưu: 1,01 phút; m/z: 450,2 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 451,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,68 - 7,77 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,99 - 8,07 (m, 1 H), 10,29 (br. s, 1 H).

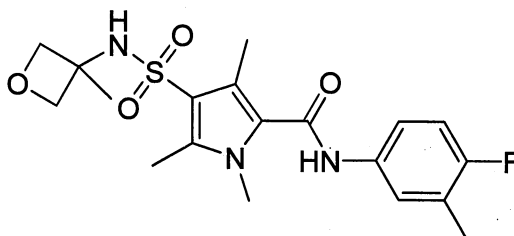
Hợp chất 87: N-(3-clo-5-xyanophenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 87 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 75, sử dụng 3-amino-5-clobenzonitril thay cho 3,5-diclo-4-floanilin. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và các chất rắn được rửa bằng nước. Chất bột màu xám được hòa tan trong etyl axetat (300mL) và được rửa bằng dung dịch nước HCl (1N, 50mL), dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (30mL) và nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) và được làm bay hơi đến khi khô và được làm khô qua đêm trong lò chân không ở 50°C, thu được hợp chất 87 (867mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,91 phút; m/z: 407,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 408,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,38 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J=2,0, 1,3 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,10 - 8,13 (m, 1 H), 8,15 (t, J=2,0 Hz, 1 H), 10,42 (s, 1 H). Kỹ

thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 209,4°C.

Hợp chất 88: N-(4-fluorophenyl)-1,3,5-trimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamid

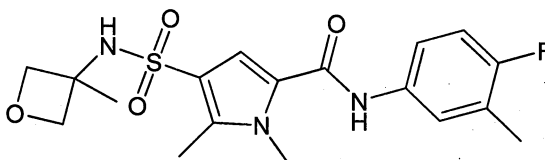


Etyl 1,3,5-trimetylpyrol-2-carboxylat (1000mg, 5,52mmol) được thêm theo 5 phần vào axit closulfonic (5mL) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được để khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được thêm từ từ vào nước giữ lạnh bằng nước đá (50mL), sau đó được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 50mL). Các dịch chiết hữu cơ gộp lại được làm khô (Na₂SO₄) và được cô, thu được sản phẩm thô etyl 4-closulfonyl-1,3,5-trimetyl-pyrol-2-carboxylat (510mg) dưới dạng chất dầu màu nâu, chất dầu này hóa rắn khi để yên.

Sản phẩm thô etyl 4-closulfonyl-1,3,5-trimetyl-pyrol-2-carboxylat (500mg) được hòa tan trong axetonitril (50mL) và 3-metyl-3-oxetanamin (622,9mg, 7,15mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (100mL) được thêm vào và hỗn hợp này được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 50mL) và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô và được làm bay hơi để thu được chất dầu dính màu nâu. Chất dầu này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100%), thu được etyl 1,3,5-trimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (100mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,83 phút; m/z: 329,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 330,1. Etyl 1,3,5-trimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat được hòa tan trong etanol (10mL) và NaOH (1M trong H₂O, 0,61mL) được thêm vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 42 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 70°C trong 20 giờ. NaOH (1M trong H₂O, 0,61mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 64 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Trietylamin hydroclorua (222mg, 1,61mmol) được thêm vào, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khi

khô và được làm bay hơi đồng thời với toluen (2 x 20mL) để thu được phần cặn, phần cặn này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Phần cặn thu được được hòa tan trong DMF (5mL). Triethylamin (0,23mL, 1,654mmol) và HATU (150,9mg, 0,397mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. 4-flo-3-metylanilin (124mg, 0,99mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 42 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước. Chất kết tủa màu nâu đậm được lọc và được rửa bằng nước. Dịch lọc được chiết bằng Me-THF (2 x 20mL) và EtOAc (2 x 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được gộp với chất kết tủa màu nâu đậm, được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100% và metanol trong CH_2Cl_2 từ 0 đến 2%) để thu được hợp chất 88 (17,2mg) dưới dạng chất bột. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,49 (s, 3 H), 2,23 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 4,12 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,10 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H), 7,61 (dd, $J=7,0, 2,2$ Hz, 1 H), 7,78 (br. s, 1 H), 10,09 (s, 1 H). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,90 phút; m/z : 408,2 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 409,1.

Hợp chất 89: N-(4-flo-3-metylphenyl)-1,5-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit

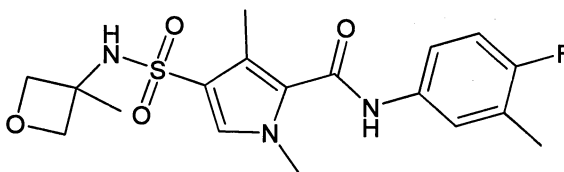


Etyl 1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-carboxylat (2,5g, 14,95mmol) được thêm theo từng giọt vào axit closulfonic (10mL) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được để khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được thêm từ từ vào nước giữ lạnh bằng nước đá, sau đó được chiết bằng CH_2Cl_2 . Các dịch chiết hữu cơ gộp lại được làm khô (Na_2SO_4) và được cô, thu được sản phẩm thô etyl 4-closulfonyl-1,5-dimetyl-pyrol-2-carboxylat (2,9g) dưới dạng chất bột màu tím nhạt. ^1H NMR (400 MHz, axetonitril- d_3) δ ppm 1,32 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,28 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H). Sản phẩm thô etyl 4-closulfonyl-1,5-dimetyl-pyrol-2-carboxylat (1500mg, 5,65mmol) được hòa tan

trong axetonitril (15mL). Bazơ Hunig (2,4mL, 14,1mmol) và 3-metyl-3-oxetanamin (639mg, 7,33mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 42 giờ. Nước được thêm vào và hỗn hợp này được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50mL) và EtOAc (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô. Sản phẩm thô etyl 1,5-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1,8g) thu được được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,77 phút; m/z: 315,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 316,1. Sản phẩm thô etyl 1,5-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1800mg, 5,689mmol) được hòa tan trong metanol (8mL), LiOH (720mg, 30,1mmol) trong nước (2mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khi khô và được làm bay hơi đồng thời với toluen (2 x 50mL) để thu được chất bột màu be. Một nửa của chất bột thu được ở trên được hòa tan trong DMF (10mL). Triethylamin hydroclorua (2349mg, 17,1mmol), triethylamin (1,19mL) và HATU (1298mg, 3,41mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. 4-flo-3-metylanilin (712mg, 5,688mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và các chất rắn được lọc và được rửa bằng nước để thu được chất rắn màu be, chất rắn này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etylaxetat trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được hợp chất 89 dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,92 phút; m/z: 394,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 395,1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50 (s, 3 H), 2,22 (d, J=1,6 Hz, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,11 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 4,59 (d, J=6,1 Hz, 2 H), 6 7,08 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,63 (dd, J=7,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 186,6°C.

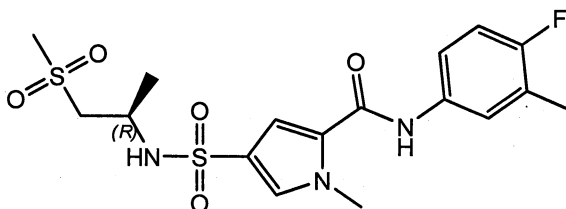
Hợp chất 90: N-(4-flo-3-metylphenyl)-1,3-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)-sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Etyl 1,3-dimethylpyrrol-2-carboxylat (1,3g, 7,78mmol) được thêm theo từng giọt vào axit closulfonic (5,2mL) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được để khuấy 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được thêm từ từ vào nước giữ lạnh bằng nước đá, sau đó được chiết bằng CH₂Cl₂. Các dịch chiết hữu cơ gộp lại được làm khô (Na₂SO₄) và được cô thành sản phẩm thô etyl 4-closulfonyl-1,3-dimethyl-pyrrol-2-carboxylat (1300mg) dưới dạng chất dầu màu nâu. Sản phẩm thô etyl 4-closulfonyl-1,3-dimethyl-pyrrol-2-carboxylat (1,3g, 4,89mmol) được hòa tan trong axetonitril (5mL) và 3-metyl-3-oxetanamin (852mg, 9,79mmol) được thêm vào, sau đó là bazơ Hunig (2,11mL, 12,23mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc. Các chất rắn được rửa bằng CH₂Cl₂ và được loại bỏ. Dịch lọc được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100%, thu được etyl 1,3-dimethyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylat (302mg) dưới dạng chất dầu dính. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,79 phút; m/z: 315,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 316,1. Etyl 1,3-dimethyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylat (302mg, 0,955mmol) được hòa tan trong THF (40mL) và LiOH (114,3mg, 4,77mmol) trong nước (10mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Metanol (20mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LiOH bổ sung (5 đương lượng) trong nước được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở 60°C trong 42 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khi khô và được làm bay hơi đồng thời với toluen (2 x 50mL). Phần cặn được sử dụng ở dạng nguyên trạng trong bước tiếp theo. Phần cặn thu được được hòa tan trong DMF (10mL). Triethylamin hydroclorua (1575mg, 11,4mmol), triethylamin (0,663mL, 4,7mmol) và HATU (435mg, 1,15mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. 4-flo-3-metylanilin (239mg, 1,91mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp này được chiết bằng 2-metyl THF.

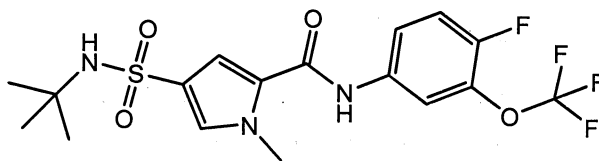
Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi để thu được chất dầu màu nâu. Chất dầu này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etylaxetat trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được chất dầu dính màu nâu nhạt. Hợp chất 90 được tinh chế bằng kỹ thuật LC điều chế (Hypersyl C_{18} BDS-3 μm , 100 x 4,6mm, pha động: NH_4HCO_3 0,2% trong nước, metanol). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi đến khi khô, được hòa tan trong metanol và được làm bay hơi đến khi khô. Sau khi làm khô trong chân không, hợp chất 90 được thu nhận dưới dạng chất bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,23 (d, $J=1,6$ Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 4,11 (d, $J=6,5$ Hz, 2 H), 4,61 (d, $J=5,7$ Hz, 2 H), 6,71 (t, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 7,62 (dd, $J=6,9, 2,4$ Hz, 1 H), 7,88 (br. s., 1 H), 10,09 (s, 1 H). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,88 phút; m/z : 394,2 (M-H^-); khối lượng chính xác: 395,1. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 160,5°C.

Hợp chất 97: N-(4-flu-3-metylphenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-1-metyl-2-(metyl-sulfonyl)etyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



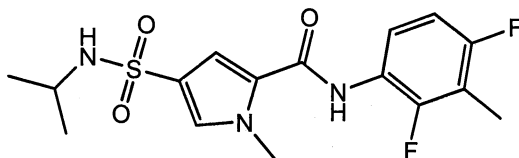
5-[(4-flu-3-metylphenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (0,269g, 0,813mmol) được khuấy trong axetonitril (50mL). Et_3N (0,339mL, 2,44mmol) và (2R)-1-metylsulfonylpropan-2-amin (0,123g, 0,895mmol) được thêm vào trong môi trường khí N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 22 giờ và tiếp theo được cô. Hợp chất được làm kết tủa ra khỏi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4mL, 3:1). Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng CH_2Cl_2 (2 x 3mL) và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 97 (123mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,47 phút; m/z : 430,1 (M-H^-); khối lượng chính xác: 431,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°C) δ ppm 1,20 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 2,22 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 3,10 - 3,17 (m, 1 H), 3,27 - 3,34 (m, 1 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,04 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J=1,8$ Hz, 2 H), 7,46 - 7,52 (m, 2 H), 7,59 (dd, $J=7,3, 2,6$ Hz, 1 H), 9,80 (br. s., 1 H).

Hợp chất 98: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-[4-fluoro-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-1-methyl-1H-pyrol-2-carboxamid



4-fluoro-3-(trifluoromethoxy)anilin (991mg, 5,08mmol) đã được hòa tan trong toluen (10mL) được thêm vào 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (1,23g, 5,079mmo) trong toluen (65mL) ở điểm hồi lưu và được đun hồi lưu 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc khi vẫn còn nóng và được cô, thu được sản phẩm thô 5-[[4-fluoro-3-(trifluoromethoxy)phenyl]carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua dưới dạng chất bột màu be, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. ^1H NMR (400 MHz, axetonitril- d_3) δ ppm 3,97 (s, 3 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,38 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,57 (ddd, $J=9,0, 4,0, 2,6$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,87 - 7,94 (m, 1 H), 8,79 (br. s., 1 H). Tert-butylamin (342,7mg, 4,69mmol) được thêm vào sản phẩm thô 5-[[4-fluoro-3-(trifluoromethoxy)phenyl]carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (626mg) trong axetonitril (52mL) và được khuấy 2 giờ. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C trong vòng 4 giờ. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,90 phút; m/z : 436,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 437,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 7,33 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,54 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 1 H), 10,28 (s, 1 H).

Hợp chất 99: N-(2,4-difluoro-3-metylphenyl)-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamid



Axit 4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic (0,426g, 1,73mol) được hòa tan trong axetonitril (40mL). Et_3N (0,962mL, 6,92mmol) và 2,4-difluoro-3-metyl-anilin (0,342g, 1,9mmol) được thêm vào. HATU (0,789g, 2,08mmol) được thêm vào tiếp cùng một lúc. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được khuấy ở 50°C trong 80 giờ. Dung dịch

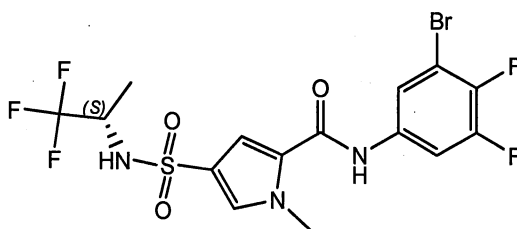
này được để nguội và nước (2 x 50mL) và nước muối (5mL) được thêm vào. Dung dịch này được chiết bằng EtOAc (2 x 100mL) và được làm khô bằng Na₂SO₄. Dung môi được làm bay hơi, để lại chất dầu màu vàng, chất dầu này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel (EtOAc-heptan 0/100 đến 100/0). Chất rắn thu được được hòa tan trong 2-propanol đang sôi (1,5mL) và nước được thêm theo từng giọt vào (1,5mL) trong khi vẫn đang đun sôi. Dung dịch này được để nguội. Sau 90 phút, chất kết tủa màu trắng được lọc ra, được rửa bằng 2-propanol/nước (2 x 1mL) và được làm khô ở 50°C trong chân không, thu được hợp chất 99 dưới dạng các tinh thể màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,72 phút; m/z: 370,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 371,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ ppm 1,06 (d, J=6,4 Hz, 6 H), 2,18 (t, J=1,9 Hz, 3 H), 3,33 (dt, J=13,0, 6,6 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 6,85 (br. s., 1 H), 7,00 (td, J=8,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,37 (m, J=8,8, 8,8, 6,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 9,62 (br. s., 1 H).

Tổng hợp axit 1-metyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic

Metyl 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (5g, 21,04mmol) được hòa tan trong axetonitril (50mL). Diisopropyletylamin (9,06mL, 52,6mmol), sau đó là (*S*)-1,1,1-triflo-2-propylamin (3,57g, 31,6mmol), được thêm vào dung dịch này và hỗn hợp thu được được đun hồi lưu qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong diclometan (250mL) và được rửa bằng HCl (2 x 150mL). Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được sản phẩm thô metyl 1-metyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (6,6g), sản phẩm này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Metyl 1-metyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (6,6g, 19,7mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (56mL). Lithi hydroxit (1,655g, 69,1mmol) trong nước cất (7,5mL), sau đó là metanol (3mL), được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được cô đến khi chỉ còn lại nước và nước cất bổ sung (15mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được trung hòa bằng axit clohydric (1M, dung dịch nước). Hỗn hợp thu được được chiết bằng 2-metyltetrahydrofuran (3 x 20mL). Các dịch chiết gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được axit 1-metyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (5,34g).

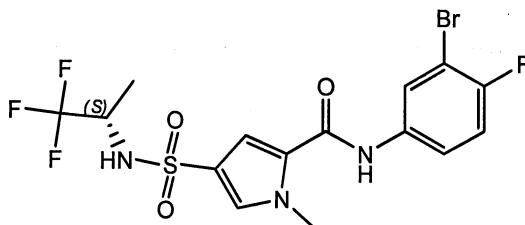
Hợp chất 100 đến 105 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 80, sử dụng axit 1-metyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic thay cho axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic và anilin tương ứng thay cho 4-flo-3,5-dimetylanilin. Sau khi thêm anilin, hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 6 giờ thay cho 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất 100: N-(3-bromo-4,5-diflophenyl)-1-metyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất thô 100 được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel heptan-EtOAc 100/0 đến 0/100. Sản phẩm này được làm kết tinh ra khỏi diisopropylete (15mL)/iPrOH (3,5mL). Sản phẩm này được lọc ra, được rửa bằng diisopropylete (3x), và được làm khô ở 50°C trong chân không, thu được hợp chất 100 (251mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,98 phút; m/z: 489,8 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 491,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,84 - 4,00 (m, 4 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,80 - 7,93 (m, 2 H), 8,20 (br. s., 1 H), 10,31 (br. s., 1 H), ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -138,51 - -138,34 (m, 1 F), -133,99 - -133,81 (m, 1 F), -76,07 (d, J=7,9 Hz, 3 F). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 199,0°C.

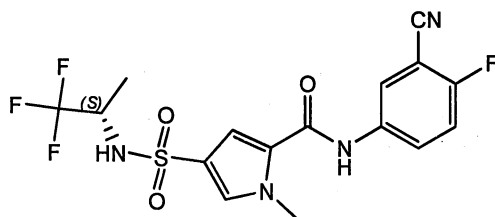
Hợp chất 101: N-(3-bromo-4-flophenyl)-1-metyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất thô 101 được khuấy trong CH₂Cl₂ (5mL), được lọc ra và được rửa bằng CH₂Cl₂ (1x). Sản phẩm này (0,289 g) được làm kết tinh ra khỏi iPrOH-H₂O 3/1 (6mL), được lọc ra, được rửa bằng iPrOH-H₂O 3/1 (3x) và được làm khô ở 50°C trong

chân không, thu được hợp chất 101 (70mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,07 phút; m/z: 470,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 471,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,88 - 3,96 (m, 4 H), 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,71 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,11 - 8,28 (m, 2 H), 10,21 (s, 1 H).

Hợp chất 102: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất thô 102 được khuấy trong CH₂Cl₂ (5mL), được lọc ra và được rửa bằng CH₂Cl₂ (2x). Sản phẩm này được làm kết tinh ra khỏi iPrOH (12,5mL) + H₂O (2,5mL), được lọc ra, được rửa bằng iPrOH-H₂O 4/1 (2x) và iPrOH và được làm khô ở 50°C trong chân không, thu được hợp chất 102 (93mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,97 phút; m/z: 417,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 418,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,84 - 3,99 (m, 4 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,64 (br. s., 1 H), 7,97 - 8,04 (m, 1 H), 8,22 (dd+br. s., J=5,7, 2,6 Hz, 2 H), 10,38 (br. s., 1 H).

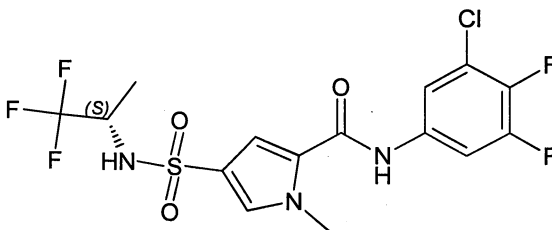
Quy trình thay thế để tổng hợp hợp chất 102

Metyl 1-metyl-4-[[[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (5g, 15,9mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khô (50mL) trong môi trường nitơ bao phủ. 5-amino-2-flobenzonitril (2,82g, 20,68mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được làm mát trong bể nước đá trong khi khuấy trong nitơ. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong toluen, 47,73mL, 47,73mmol) được thêm theo từng giọt vào trong khoảng thời gian là 10 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ trong khi tiếp tục làm mát.

2 đương lượng lithi bis(trimetylsilyl)amit bổ sung (1M trong toluen, 31,82mL, 31,82mmol) được thêm theo từng giọt vào trong khoảng thời gian là 10 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ trong khi tiếp tục làm mát. Một đương lượng lithi bis(trimetylsilyl)amit bổ sung (1M trong toluen, 15,9mL, 15,9mmol) được thêm theo từng giọt vào trong khoảng thời gian là 5 phút. Tiếp theo, hỗn hợp này được làm dừng

bằng amoni clorua bão hòa (150mL/dung dịch nước) và hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3 x 150mL). Các dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (200mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong diclometan (10mL) và dung dịch này được nạp miếng silic oxit khô (330g). Hỗn hợp này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, sử dụng gradien rửa giải từ heptan đến EtOAc (100:0 đến 0:100). Các phân đoạn mong muốn được thu lại và được cô trong chân không, thu được chất bột màu hơi đỏ. Chất bột này được làm tái kết tinh ra khỏi MeOH/nước. Các tinh thể thu được được thu lại trên màng lọc, được rửa bằng nước và diisopropylete và được làm khô trong lò chân không ở 55°C trong 24 giờ, thu được hợp chất 102 (3,92g) dưới dạng chất bột màu trắng sáng. $[\alpha]_{589}^{20} = +2,7^\circ$ (c 0,96% trọng lượng/thể tích, MeOH). $[\alpha]_{589}^{20} = +21,8^\circ$ (c 0,37% trọng lượng/thể tích, DMF). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút : đỉnh cực (pic) ở $213,4^\circ\text{C}$. Kỹ thuật phân tích SFC: AD-H 250mm x 4,6mm, lưu lượng: 5mL/phút, pha động: 10-55% MeOH (chứa 0,2% iPrNH₂) ở tỷ lệ 14,5%, giảm xuống 50% và giữ trong 2,55 phút ở tỷ lệ 50%, nhiệt độ: 40°C : hợp chất 102 (thoát ra đầu tiên), không chứa lượng có thể phát hiện được của hợp chất 157 (thoát ra thứ hai). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,88 - 3,97 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,37 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H), 8,01 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,7$ Hz, 1 H), 8,19 (br. s., 1 H), 8,22 (dd, $J=5,8, 2,7$ Hz, 1 H), 10,39 (br. s., 1 H).

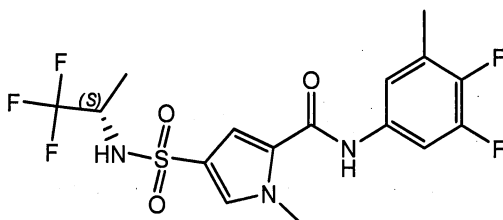
Hợp chất 103: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất thô 103 được tán mịn từ CH_2Cl_2 đang hồi lưu (10mL). Huyền phù này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, các chất rắn được lọc và được rửa bằng CH_2Cl_2 (2mL), thu được hợp chất 103 (308mg) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô trong chân không ở 50°C . Phương pháp B: thời gian lưu: 1,13 phút; m/z: 444,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 445,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

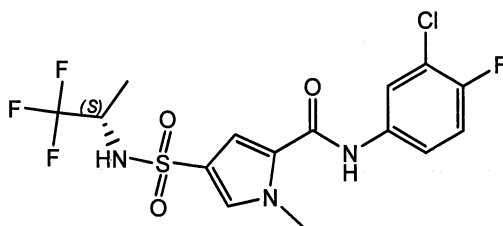
1,08 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,85 - 3,98 (m, 4 H), 7,36 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 8,19 (br. s., 1 H), 10,33 (br. s., 1 H).

Hợp chất 104: N-(3,4-diflo-5-metylphenyl)-1-metyl-4-{[(1*S*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất thô 104 được tán mịn từ CH_2Cl_2 đang hồi lưu (10mL). Huyền phù này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, các chất rắn được lọc và được rửa bằng CH_2Cl_2 (2mL), thu được hợp chất 104 (481mg) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô trong chân không ở 50°C . Phương pháp B: thời gian lưu: 1,08 phút; m/z : 424,0 (M-H^-); khối lượng chính xác: 425,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,28 (d, $J=2,0$ Hz, 3 H), 3,86 - 3,98 (m, 4 H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,62 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,66 (ddd, $J=12,9, 7,1, 2,4$ Hz, 1 H), 8,16 (br. s., 1 H), 10,15 (s, 1 H).

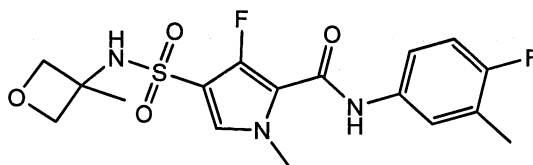
Hợp chất 105: N-(3-clo-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[(1*S*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất thô 105 được tán mịn từ CH_2Cl_2 đang hồi lưu (10mL). Huyền phù này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, các chất rắn được lọc và được rửa bằng CH_2Cl_2 (2mL). Chất rắn thu được được tán mịn với axetonitril ẩm, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn được lọc và nước (3mL) được thêm vào dịch lọc thu được để thu được chất rắn màu trắng, chất rắn này được lọc và được rửa bằng nước, thu được hợp chất 105 dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,08 phút; m/z : 426,0 (M-H^-); khối lượng chính xác: 427,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 4 H), 7,35 (d,

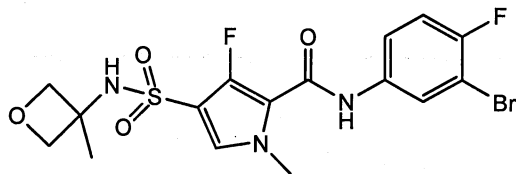
$J=2,0$ Hz, 1 H), 7,40 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 2 H), 8,01 (dd, $J=6,9$, 2,5 Hz, 1 H), 8,16 (br. s., 1 H), 10,23 (s, 1 H).

Hợp chất 94: 3-flo-N-(4-flo-3-metylphenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



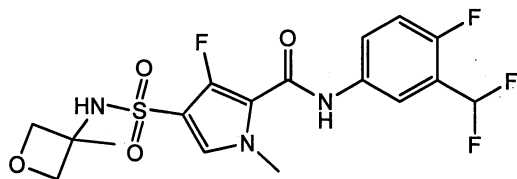
Dung dịch chứa Et_3N (0,179mL, 1,29mmol) trong DMF (1,9mL) được thêm vào axit 3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylic (125mg, 0,428mmol), HATU (204mg, 0,535mmol), 4-flo-3-metylanilin (107mg, 0,857mmol) và được khuấy qua đêm. Dung dịch này được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được gộp lại và được cô. Hợp chất 94 (78mg) được thu nhận dưới dạng chất bột màu trắng sau khi làm khô trong chân không ở 50°C . Phương pháp A: thời gian lưu: 1,66 phút; m/z : 397,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 399,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 2,23 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,17 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,65 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,10 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 2 H), 7,59 (dd, $J=7,0$, 2,4 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 10,01 (s, 1 H).

Hợp chất 106: N-(3-bromo-4-flophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



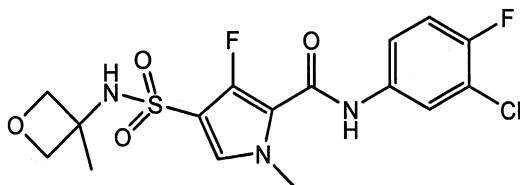
Hợp chất 106 (131mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 94, sử dụng 3-bromo-4-floanilin thay cho 4-flo-3-metylanilin. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,73 phút; m/z : 463,8 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 465,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,64 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,37 (t, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 7,64 (ddd, $J=9,0$, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,08 (dd, $J=6,4$, 2,6 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H).

Hợp chất 107: N-[3-(Diflometyl)-4-flophenyl]-3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



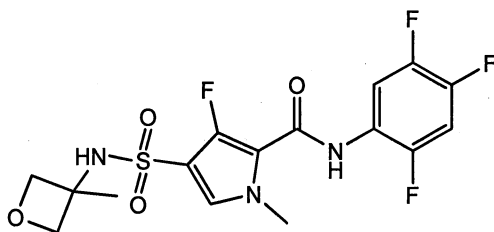
Hợp chất 107 (149mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 94, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay cho 4-flo-3-metylanilin. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,63 phút; m/z: 334,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 435,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,18 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,65 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,04 - 7,43 (m, 2 H), 7,51 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 1 H), 8,01 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,26 (s, 1 H).

Hợp chất 108: N-(3-clo-4-flophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



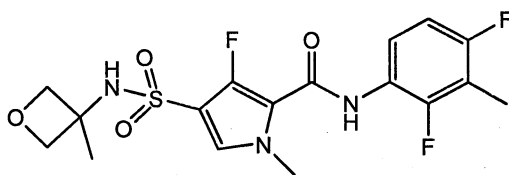
Hợp chất 108 (149mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 94, sử dụng 3-clo-4-floanilin thay cho 4-flo-3-metylanilin. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,70 phút; m/z: 417,9 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 419,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,41 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,60 (ddd, J=9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H).

Hợp chất 109: 3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-pyrol-2-carboxamit



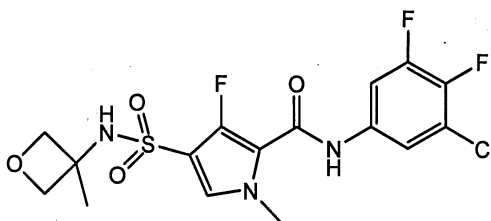
Hợp chất 109 (35mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 94, sử dụng 2,4,5-triflo-anilin thay cho 4-flo-3-metylanilin. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,56 phút; m/z: 420,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 421,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,53 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,67 (td, J=10,6, 7,3 Hz, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H).

Hợp chất 110: N-(2,4-diflo-3-metylphenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



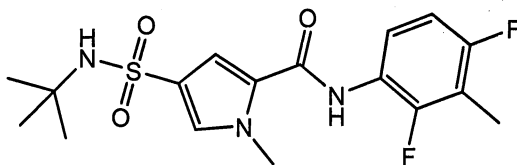
Hợp chất 110 (90mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 94, sử dụng 2,4-diflo-3-metyl-anilin thay cho 4-flo-3-metylanilin. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,68 phút; m/z: 415,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 417,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 2,15 - 2,22 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,65 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,06 (td, J=9,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H).

Hợp chất 111: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



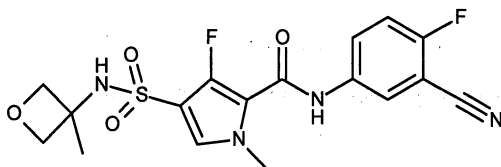
Hợp chất 111 (46mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 94, sử dụng 3-clo-4,5-diflo-anilin thay cho 4-flo-3-metylanilin. Hỗn hợp này được khuấy ở 65°C qua đêm thay cho nhiệt độ trong phòng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,80 phút; m/z: 435,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 437,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,54 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

Hợp chất 112: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



5-[(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với 5-[(3,4-diflophenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua, sử dụng 2,4-diflo-3-metyl-anilin thay cho 3,4-diflo-anilin; 0,25g, 0,72mmol) được khuấy trong axetonitril (20mL). DIPEA (0,494mL, 2,87mmol) và tert-butylamin (0,152mL, 1,43mmol) được thêm vào trong môi trường khí N₂ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong ống được bịt kín ở 80°C trong 5 giờ và được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong hơn 80 giờ nữa. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan trong (CH₂Cl₂/MeOH (5mL, 90:10) và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel [EtOAc-heptan 0/100 đến 100/0] và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật sắc ký cột pha đảo. Chất rắn thu được được tán mịn từ heptan/diisopropyl ete (4:1, 2,5mL). Huyền phù thu được được lọc. Bánh lọc được rửa bằng heptan/diisopropylete (4:1, 5mL) và được làm khô ở 50°C trong chân không, thu được hợp chất 112 (120mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,71 phút; m/z: 384,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 385,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 2,18 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,05 (td, J=8,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,34 (td, J=8,7, 6,3 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 9,89 (s, 1 H).

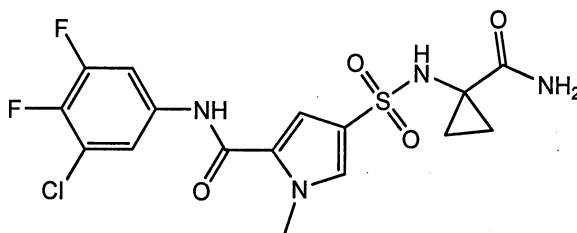
Hợp chất 113: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 113 (43mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 94, sử dụng 5-amino-2-fluorobenzonitril thay cho 4-fluoro-3-metylanilin nhưng được khuấy 24 giờ ở 65°C và 48 giờ ở 100°C. Phần cặn sau khi ra khỏi cột được làm

kết tinh ra khỏi axetonitril (10mL) sau khi thêm nước. Các tinh thể được làm khô qua đêm ở 50°C trong chân không. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,44 phút; m/z: 409,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 410,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,18 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

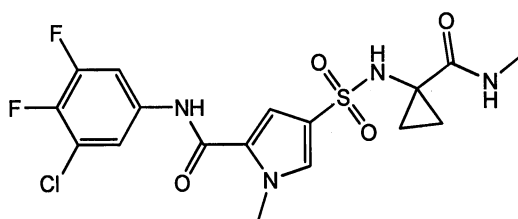
Hợp chất 114: 4-[(1-Carbamoylcyclopropyl)sulfamoyl]-N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Metyl 1-aminoxyclopropanecarboxylat (1,016g, 6,7mmol) được hòa tan trong diclometan khô (50mL) và DIPEA khô (3,08mL) trong môi trường khí N₂. 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 57, 1,65g, 4,47mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. DMF khô (1mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 22 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được rửa bằng HCl 1M (50mL). Các lớp được tách ra, chất kết tủa 1 được lọc ra và được rửa bằng CH₂Cl₂ (10mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và dịch lọc được làm bay hơi, thu được phần cặn 1. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (100mL). Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và dịch lọc được làm bay hơi, thu được phần cặn 2. Phần cặn 1, 2 và chất kết tủa 1 được gộp lại, thu được metyl 1-[[5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-yl]sulfonylamino]-xyclopropanecarboxylat (2,0g). Nguyên liệu này được hòa tan trong metanol (20mL) và NaOH 1M (13,4mL, 13,4mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 20 giờ. Sau 8 giờ, THF (6mL) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy tiếp trong 18 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy liên tục ở 50°C trong 9 giờ, nhiệt độ trong phòng trong 80 giờ, 50°C trong 8 giờ và 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Metanol/THF được chưng cất ra và hỗn hợp này được chiết bằng Et₂O. Các lớp được tách ra và HCl 1M (14mL) được thêm vào lớp nước. Lớp nước được chiết bằng

MeTHF. Lớp hữu cơ được làm bay hơi, thu được axit 1-[[5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-yl]sulfonylamino]xyclopropanecarboxylic dưới dạng chất cặn màu vàng (1164mg), phần cặn này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Nguyên liệu này (700mg, 16,1mmol) được khuấy trong CH₃CN (50mL), CDI (654mg, 40,3mmol) được thêm vào và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ống được bịt kín trong 2,5 giờ [quan sát thấy chất kết tủa màu trắng]. Sau đó, NH₃ (0,4M trong THF, 80,7mL, 32,3mmol) được thêm vào cùng một lúc. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hơn 80 giờ nữa. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn màu vàng được hòa tan trong EtOAc (80mL). Dung dịch này được rửa bằng HCl 1M (50mL) và dung dịch NaCl bão hòa (5mL). Các lớp được tách ra và chất hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn màu be được khuấy trong CH₃CN ẩm. Huyền phù này được lọc ra, để lại bánh lọc màu trắng. Bánh lọc này được rửa bằng CH₃CN và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 114 (319mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,56 phút; m/z: 431,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 432,05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 - 0,99 (m, 2 H), 1,10 - 1,18 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 6,87 (br. s., 1 H), 7,21 (br. s., 1 H), 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,87 (m, 2 H), 8,20 (br. s., 1 H), 10,29 (br. s., 1 H).

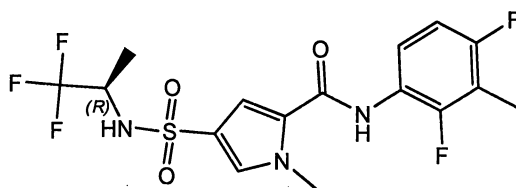
Hợp chất 115: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1-metyl-4-{[1-(metylcarbamoyl)xyclopropyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Axit 1-[[5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-yl]sulfonyl amino]xyclopropanecarboxylic (364mg, 0,839mmol) được khuấy trong CH₃CN khô (30mL). Sau khi thêm CDI (340mg, 2,1mmol), hỗn hợp này trở thành dung dịch. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ống được bịt kín trong 2,5 giờ. Sau đó, metylamin (2M trong THF, 12mL, 24mmol) được thêm vào cùng một lúc. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được khuấy trong vòng 80 giờ. Dung môi được chưng cất ra và phần cặn được hòa tan trong 5mL CH₂Cl₂/MeOH (90:10) và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silic oxit, sử

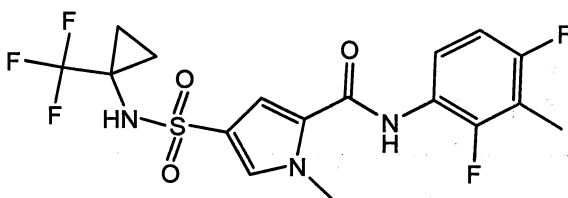
dụng gradien EtOAc-heptan 0/100 đến 100/0. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và dung môi được làm bay hơi, thu được hợp chất 115 (199mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,60 phút; m/z : 445,0 (M-H)⁻ 447,0 (M+H)⁺; khối lượng chính xác: 446,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 - 0,98 (m, 2 H), 1,08 - 1,15 (m, 2 H), 2,55 (d, J=4,6 Hz, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 8,14 (br. s., 1 H), 10,31 (br. s., 1 H).

Hợp chất 116: N-(2,4-diflo-3-metylphenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



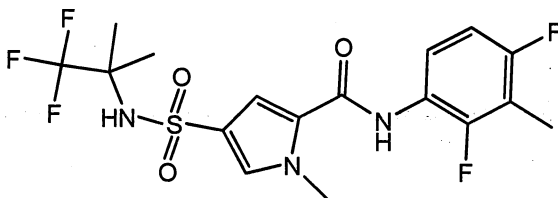
5-[(2,4-diflo-3-metyl-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (310mg, 0,89mmol) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong phần tổng hợp đối với hợp chất 57, sử dụng 2,4-diflo-3-metyl-anilin (251mg, 2,22mmol) được khuấy trong CH₃CN khô (25mL). (2R)-1,1,1-triflopropan-2-amin (251mg, 2,22mmol) được thêm vào trong môi trường khí N₂ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong ống được bịt kín ở 75°C trong 42 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô, nước được thêm vào (8mL) và chất kết tủa tạo thành được lọc ra và được rửa bằng nước/CH₃CN (10mL 5:1). Chất rắn màu đỏ thu được được tạo huyền phù trong diisopropyl ete đang sôi (3mL) và 2-propanol (2mL) được thêm theo từng giọt vào. Hỗn hợp này được để yên trong 90 phút và sau đó được lọc. Chất kết tủa được rửa bằng diisopropyl ete/2-propanol (4:1, 6mL) và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 116 dưới dạng chất rắn màu hơi đỏ-tím (240mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,71 phút; m/z : 424,0 (M-H)⁻ 426,0 (M+H)⁺; khối lượng chính xác: 425,08. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,87 - 3,97 (m, 4 H), 7,07 (td, J=9,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,18 (br. s., 1 H), 9,95 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 206,64°C.

Hợp chất 117: N-(2,4-diflo-3-metylphenyl)-1-metyl-4-{[1-(triflometyl)-xyclopropyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



5-[(2,4-difluoro-3-methylphenyl)carbamoyl]-1-methylpyrrol-3-sulfonyl chloride (310mg, 0,89mmol) được khuấy trong axetonitril khô (25mL) và DIPEA khô (0,61mL, 3,56mmol). 1-(triflometyl)xylopropanamin (222mg, 1,78mmol) được thêm vào trong môi trường khí N₂ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong ống được bịt kín ở 75°C trong 24 giờ và 110 giờ ở 95°C. Sau đó, 1 đương lượng 1-(triflometyl)xylopropanamin được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 95°C trong 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi, để lại chất dầu màu vàng, chất dầu này được hòa tan trong CH₂Cl₂/metanol (80/20; 5mL) và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh [Biotage Isolera 1//silic oxit GraceResolve 12g/EtOAc-heptan 0/100 đến 100/0]. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và dung môi được làm bay hơi, để lại chất rắn màu đỏ, chất rắn này được hòa tan trong hỗn hợp đang sôi chứa 2mL diisopropyl ete và 3mL CH₃CN. Dung dịch này được để nguội trong khi khuấy. Sau 45 phút, chất kết tủa tạo thành được lọc ra và được rửa một lần bằng chính dịch lọc của nó và cuối cùng bằng 2mL diisopropyl ete. Chất rắn màu trắng được làm khô trong chân không ở 50°C. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,01 phút; m/z: 436,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 437,08. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 - 1,22 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,07 (td, J=9,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,34 (td, J=8,8, 6 6,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,76 (br. s., 1 H), 9,95 (s, 1 H).

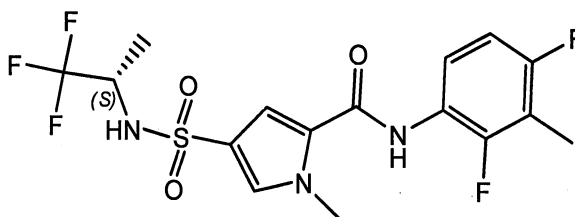
Hợp chất 118: N-(2,4-difluoro-3-methylphenyl)-1-methyl-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-1H-pyrrol-2-carboxamid



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 117, sử dụng 2,5 đương lượng 1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-amin thay cho 1-(triflometyl)xylopropanamin. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong ống được bịt kín ở 75°C trong 18 giờ và trong 80 giờ ở 95°C. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,01

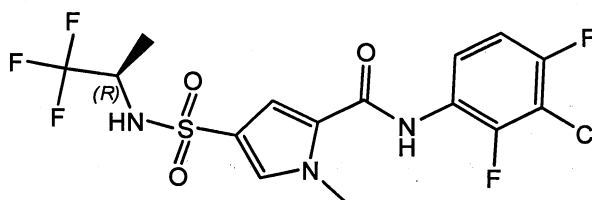
phút; m/z : 438,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 439,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (s, 6 H), 2,19 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,06 (td, J=9,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 6 8,05 (br. s., 1 H), 9,94 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 164,23°C.

Hợp chất 119: N-(2,4-diflo-3-metylphenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 117, sử dụng (2S)-1,1,1-triflopropan-2-amin thay cho 1-(triflometyl)xyclopropanamin, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong ống được bịt kín trong 42 giờ ở 95°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô và nước được thêm vào (8mL) và chất kết tủa tạo thành được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 119 dưới dạng chất bột. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,71 phút; m/z : 424,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 425,08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 4 H), 7,06 (td, J=8,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 7,63 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 9,92 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 207,52.

Hợp chất 120: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



5-[(3-clo-2,4-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (900mg, 2,44mmol) được điều chế theo cách tương tự như trong phần tổng hợp hợp chất 57, sử dụng 3-clo-2,4-diflo-anilin (3,5g, 14,46mmol) đã được khuấy trong CH₃CN khô (10mL). (2R)-1,1,1-triflopropan-2-amin (689mg, 6,1mmol) được thêm vào trong môi trường khí N₂ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong ống

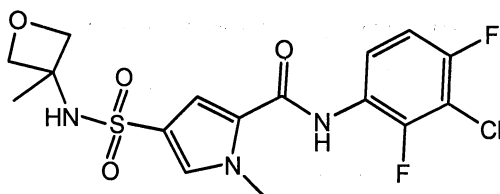
được bịt kín ở 85°C trong 6 giờ và để yên trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn màu đỏ được tạo huyền phù trong DCM. Chất kết tủa tạo thành được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C. Dịch lọc được cô đến khi xuất hiện kết tủa. Chất kết tủa tạo thành được lọc ra. Các chất kết tủa gộp lại được làm tái kết tinh trong DIPE/ACN (1:1; 6mL), được để khuấy trong 2 giờ, sau đó được để yên trong 18 giờ, được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C. Dịch lọc được để yên trong 18 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C. Chất rắn màu trắng thu được được làm tái kết tinh trong DIPE/ACN (1:1; 4mL), được để khuấy trong 2 giờ, sau đó được để yên trong 18 giờ, được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C. 2 chất rắn này được gộp lại (394mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,85 phút; m/z: 444,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 445,03. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,85 - 4,00 (m, 4 H), 7,30 - 7,41 (m, 2 H), 7,53 (td, J=8,7, 5,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,97 (br. s., 1 H), 10,14 (br. s., 1 H).

Quy trình thay thế để tổng hợp hợp chất 120

Metyl 1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylat (6,61g, 21,03mmol) và 3-clo-2,4-difloanilin (4,13g, 25,2mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (150mL) và hỗn hợp này được khuấy và được làm mát trong bể nước đá. Lithi bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (63,1mL, 1M, 63,1mmol) được thêm theo từng giọt vào trong khoảng thời gian là 5 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ trong khi tiếp tục làm mát. 2 đương lượng lithi bis(trimetylsilyl)amit trong toluen nữa (42,1mL, 1M, 42,1mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được làm dừng bằng cách sử dụng amoni clorua (bão hòa/200mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3 x 250mL). Các dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (250mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không, thu được chất bột màu nâu. Chất bột này được làm kết tinh hai lần ra khỏi metanol/nước. Chất kết tủa được thu lại trên màng lọc thủy tinh. Chất bột thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien rửa giải từ heptan đến EtOAc (100:0 đến 0:100). Phần cặn thu được được làm kết tinh lần nữa ra khỏi metanol/nước. Các tinh thể màu trắng được thu lại trên màng lọc thủy tinh và được làm khô trong lò chân không ở 55°C trong 24 giờ, thu

được hợp chất 120 (3,03g) dưới dạng chất bột màu trắng. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 217,6°C.

Hợp chất 121: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



5-[(3-clo-2,4-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (900mg, 2,44mmol) được điều chế theo cách tương tự như trong phần tổng hợp hợp chất 57 3-clo-2,4-diflo-anilin (3,5g, 14,46mmol) đã được khuấy trong CH₃CN khô (10mL). 3-metyloxetan-3-amin (255mg, 2,93mmol) được thêm vào trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong ống được bít kín ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được khuấy trong CH₂Cl₂. Chất kết tủa tạo thành được lọc ra [phân đoạn 1]. Dịch lọc được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂/MeOH (9/1, 5mL) và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh [Biotage Isolera 1//silic oxit GraceResolve 12g/EtOAc-heptan 0/100 đến 100/0]. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và dung môi được làm bay hơi, để lại chất rắn màu trắng, chất rắn này được làm tái kết tinh trong diisopropyl ete/CH₃CN (1:1; 6mL), được để khuấy trong 2 giờ, sau đó được để yên trong 18 giờ, được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được chất bột màu trắng, chất bột này được gộp với phân đoạn 1. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,88 phút; m/z: 418,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 419,05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,53 (td, J=8,7, 5,8 6 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,98 (br. s., 1 H), 10,14 (br. s., 1 H).

Tổng hợp metyl 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat

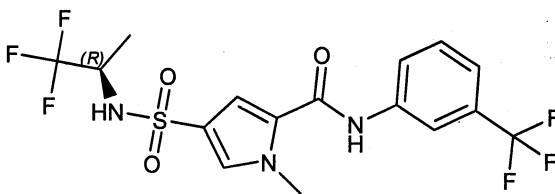
Axit closulfonic (200mL, 3,01mol) được làm lạnh đến 0°C và metyl 1-metylpyrol-2-carboxylat (75g, 538,97mmol) được thêm theo từng giọt vào chất lỏng đang được khuấy này. Sau khi thêm, hỗn hợp này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, nó được khuấy trong một giờ nữa. Hỗn hợp thu được được thêm theo từng giọt vào hỗn hợp nước-nước đá được khuấy cơ học và được kiểm soát nhiệt độ

(2500mL), giữ nhiệt độ thấp hơn 5°C. Chất kết tủa màu trắng được tạo ra. Chất kết tủa này được thu lại trên màng lọc thủy tinh và được rửa bằng nước lạnh (1000mL). Chất bột màu trắng thu được được làm khô trong lò chân không ở 55°C trong 24 giờ, thu được methyl 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (99g) dưới dạng chất bột màu trắng sáng.

Tổng hợp methyl 1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat

Methyl 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (15g, 63,11mmol) được nạp vào ống áp suất và chất này được hòa tan trong axetonitril (150mL). Diisopropyletylamin (27,2mL, 157,8mmol), sau đó là (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin (10,7g, 94,7mmol), được thêm vào dung dịch này. Ống áp suất được rửa sạch bằng nitơ và được đóng kín. Sau đó, nó được khuấy trong bể dầu đã được làm nóng trước ở 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (500mL) và được rửa bằng HCl (1M/trong nước/2 x 250mL). Các chất hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được làm khô trong lò chân không ở 55°C trong 24 giờ, thu được methyl 1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat dưới dạng chất bột màu vàng nhạt (18g).

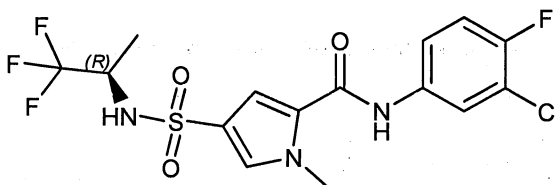
Hợp chất 122: 1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-N-[3-(triflometyl)phenyl]pyrol-2-carboxamit



Methyl 1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1g, 3,18mmol), THF khan (40mL) và 3-aminobenzotriflorua (666mg, 4,14mmol) được cho vào bình đáy tròn loại 100mL có trang bị thanh khuấy từ. Bình này được bịt kín và được đặt vào trong bể nước-nước đá và LHMDs (9,6mL dung dịch 1M trong THF) được thêm vào bình một cách từ từ bằng bơm tiêm (tốc độ xấp xỉ là 2mL/phút). Thấy được sự chuyển hóa thành sản phẩm sau 30 phút ở 0°C. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào để làm dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được pha

loãng bằng etyl axetat (100mL) và hỗn hợp này được chia tách bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô (magie sulfat), các chất rắn được lấy ra bằng cách lọc và các dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế một phần bằng kỹ thuật sắc ký cột silic oxit, sử dụng gradien từ diclometan đến etylaxetat. Dung môi của các phân đoạn tốt nhất được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được làm tái kết tinh trong etanol/nước (1228mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,92 phút; m/z: 442,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 443,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,86 - 3,92 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 7,33 - 7,47 (m, 2 H), 7,58 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,11 - 8,24 (m, 2 H), 10,34 (s, 1 H).

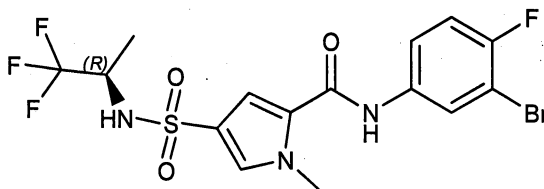
Hợp chất 123: N-(3-clo-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Metyl 1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1g, 3,18mmol), THF khan (40mL) và 3-clo-4-flo-anilin (602,1mg, 4,136mmol) được cho vào bình đáy tròn loại 100mL, có trang bị thanh khuấy từ. Bình này được bịt kín và được đặt vào trong bể nước-nước đá và LHMDs (9,6mL dung dịch 1M trong THF/etylbenzen) được thêm vào bình một cách từ từ bằng bơm tiêm (tốc độ xấp xỉ là 2mL/phút). Thấy được sự chuyển hóa thành sản phẩm sau 30 phút ở 0°C. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào để làm dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100mL) và hỗn hợp này được chia tách bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô (magie sulfat), các chất rắn được lấy ra bằng cách lọc và các dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Các sản phẩm thô được tinh chế một phần bằng kỹ thuật sắc ký cột silic oxit, sử dụng gradien từ diclometan đến etylaxetat. Dung môi của các phân đoạn tốt nhất được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được làm tái kết tinh ra khỏi iPrOH (772mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,79 phút; m/z: 426,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 427,04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (d, J=7,0 Hz, 3 H),

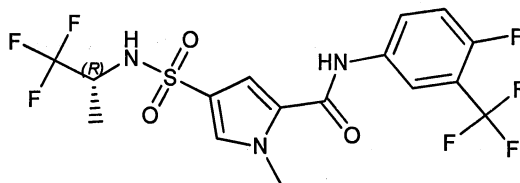
3,85 - 4,01 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 7,38 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,51 (t, $J=9,8$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 1 H), 8,14 - 8,24 (m, 2 H), 10,36 (s, 1 H).

Hợp chất 124: N-(3-bromo-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



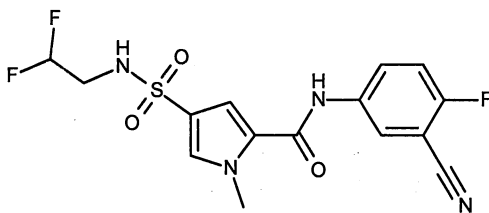
Hợp chất 124 (598mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 123, sử dụng 3-bromo-4-flo-anilin thay cho 3-clo-4-flo-anilin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,07 phút; m/z : 472,0 (M-H)⁻ 960(2M+18); khối lượng chính xác: 471,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,84 - 3,99 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,32 - 7,41 (m, 2 H), 7,64 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,70 (ddd, $J=9,0, 4,4, 2,6$ Hz, 1 H), 8,11 - 8,20 (m, 2 H), 10,21 (s, 1 H).

Hợp chất 125: N-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]-1-metyl-4-{[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 125 (664mg) được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 123, sử dụng 4-flo-3-(triflometyl)anilin (740,9mg, 4,136mmol) 3-clo-4-flo-anilin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,96 phút; m/z : 460,0 (M-H)⁻ 479,2 (M+18); khối lượng chính xác: 461,06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, $J=7,04$ Hz, 3 H) 3,87 - 3,98 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 7,40 (t, $J=9,13$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 7,68 (ddd, $J=9,02, 4,40, 2,64$ Hz, 1 H) 8,03 (dd, $J=6,82, 2,64$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 10,28 (s, 1 H).

Hợp chất 126: N-(3-xyano-4-flophenyl)-4-[(2,2-difloetyl)sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit

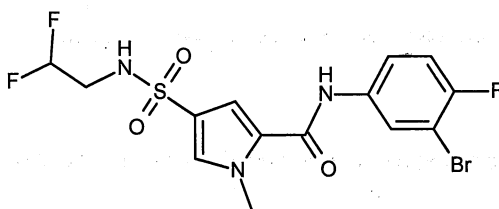


4-(closulfonyl)-1-metyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat (được tạo ra bằng quy trình được mô tả trong phần tổng hợp axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1*H*-pyrol-2-carboxylic) (5,0g, 21,0mmol) được hòa tan trong axetonitril (50mL). Diisopropyletylamin (9,06mL, 52,6mmol), sau đó là 2,2-difloetylamin (1,93g, 23,1mmol), được thêm vào dung dịch này và hỗn hợp thu được được đun hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong diclometan (250mL) và được rửa bằng axit clohydric trong nước (2 x 150mL, 1N). Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được methyl 4-(2,2-difloetyl-sulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (5,4g) dưới dạng chất dầu màu nâu nhạt, chất dầu này hóa rắn khi để yên và được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Metyl 4-(2,2-difloetylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (5,4g, 19,1mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50mL). Dung dịch nước chứa lithi hydroxit (0,69g, 28,7mmol) trong nước cất (7mL) được thêm vào hỗn hợp này và thu được hỗn hợp đục. Sau đó, metanol (3mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng và ở 60°C trong 1 giờ. Lithi hydroxit (0,458g, 19,1mmol) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng tiếp ở 60°C trong 3 giờ.

Sau đó, hỗn hợp được cô để giữ ở mức ~ 5mL dung dịch nước và 15mL nước cất nữa được thêm vào. Sau đó, dung dịch này được trung hòa bằng lượng axit clohydric chính xác (47,8mL, 47,83mmol/1M/trong nước). Hỗn hợp thu được được chiết bằng metyltetrahydrofuran (3 x 20mL). Các dịch chiết gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được axit 4-(2,2-difloetylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic (4,88g) dưới dạng chất bột màu trắng, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,15 (tdd, J=15,4, 15,4, 6,4, 4,0 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 5,99 (tt, J=55,7, 4,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,84 (t, J=6,4 Hz, 1 H). Axit 4-(2,2-difloetylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic (500mg, 1,77mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (0,5g, 3,54mmol) và HATU (0,81g, 2,12mmol) được hòa tan trong

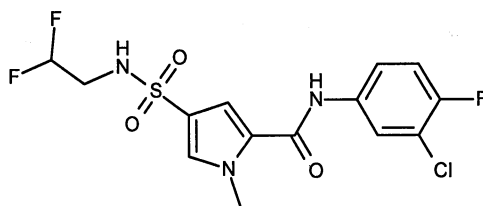
DMF (2,5mL) chứa diisopropyletylamin (1,22mL, 7,08mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được nạp trực tiếp lên cột và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 20 đến 80%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi để giữ ở mức ~50mL dung môi và 20mL dietyl ete được thêm vào. Chất kết tủa tạo thành được lọc và được rửa bằng dietyl ete để thu được hợp chất 126 (412mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,88 phút; m/z: 385 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 386,07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,20 (td, J=15,3, 4,0 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 6,02 (tt, J=55,7, 4,0 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,93 (br. s, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,36 (br. s., 1 H).

Hợp chất 127: N-(3-bromo-4-flophenyl)-4-[(2,2-difloetyl)sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



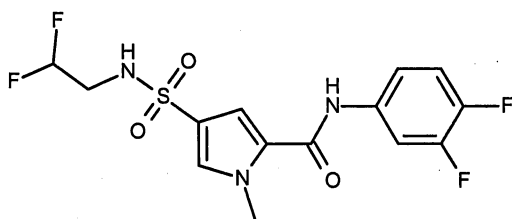
Hợp chất 127 (452mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 126, sử dụng 3-bromo-4-floanilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril trong bước cuối cùng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,00 phút; m/z: 438 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 438,98. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,20 (td, J=15,3, 4,0 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 6,02 (tt, J=55,5, 4,0 Hz, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 2 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,70 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 7,88 (br. s., 1 H), 8,14 (dd, J=6,5, 2,5 Hz, 1 H), 10,21 (br. s., 1 H).

Hợp chất 128: N-(3-clo-4-flophenyl)-4-[(2,2-difloetyl)sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



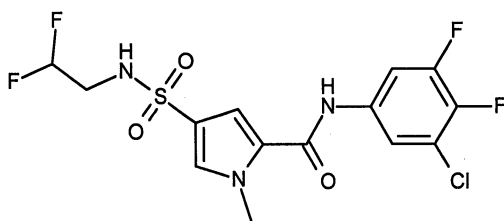
Hợp chất 128 (372mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 126, sử dụng 3-clo-4-floanilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril trong bước cuối cùng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,99 phút; m/z: 394 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 395,03. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,20 (td, J=15,3, 4,0 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 6,02 (tt, J=55,7, 4,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,40 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 7,89 (br. s., 1 H), 8,02 (dd, J=6,9, 2,5 Hz, 1 H), 10,22 (br. s., 1 H).

Hợp chất 129: 4-[(2,2-difloetyl)sulfamoyl]-N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 129 (371mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 126, sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril trong bước cuối cùng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,94 phút; m/z: 378 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 379,06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,20 (td, J=15,2, 4,1 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 6,02 (tt, J=55,5, 4,0 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,41 (dt, J=10,3, 9,0 Hz, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 1 H), 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,79 - 7,94 (m, 2 H), 10,24 (br. s., 1 H).

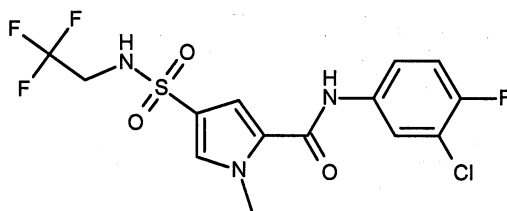
Hợp chất 130: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-4-[(2,2-difloetyl)sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 130 được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 126. Trong bước cuối cùng, 3-clo-4,5-difloanilin hydroclorua (quy trình tổng hợp được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất 57) thay cho 5-amino-2-flobenzonitril được sử dụng và thời gian phản ứng là 18 giờ thay cho 66 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được

tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (gradient rửa giải: etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100% và từ 30 đến 50%). Các phân đoạn tinh khiết nhất được gộp lại và được lưu trữ ở dạng nguyên trạng trong 66 giờ. Các chất kết tủa màu trắng được lọc và được rửa bằng heptan để thu được chất rắn màu trắng. Các chất rắn này được hòa tan trong metanol và được cô đến khi khô để thu được chất bột màu trắng, chất bột này được tán mịn khi vẫn còn ẩm trong metanol (3mL) và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn màu trắng được lọc và được rửa bằng metanol để thu được hợp chất 130 (131mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,94 phút; m/z: 412 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 413,02. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,20 (td, J=15,3, 4,0 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 6,02 (tt, J=55,7, 4,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,49 - 8,27 (m, 4 H), 10,31 (br. s., 1 H).

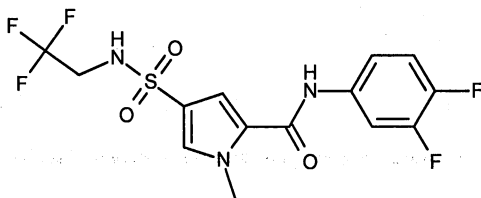
Hợp chất 131: N-(3-clo-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(2,2,2-trifloetyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



4-(closulfonyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxylat (được tạo ra bằng quy trình được mô tả trong phần tổng hợp axit 1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxylic) (5,0g, 21,0mmol) được hòa tan trong axetonitril (50mL). DIPEA (9,06mL, 52,6mmol), sau đó là 2,2,2-trifloetylamin (2,29g, 23,1mmol), được thêm vào dung dịch này và hỗn hợp thu được được đun hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong diclometan (250mL) và được rửa bằng axit clohydric trong nước (2 x 150mL, 1N). Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được metyl 1-metyl-4-(2,2,2-trifloetylsulfamoyl)pyrol-2-carboxylat (5,3g) dưới dạng chất dầu màu nâu nhạt, chất dầu này hóa rắn khi để yên và được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Metyl 1-metyl-4-(2,2,2-trifloetylsulfamoyl)-pyrol-2-carboxylat (5,3g, 17,65mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (50mL) và dung dịch chứa lithi hydroxit (0,634g, 26,5mmol) trong nước cất (7mL) được thêm vào và thu được hỗn hợp đục. Sau đó, metanol (3mL) được thêm vào và hỗn hợp này

trở nên trong suốt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ và ở 60°C trong 1 giờ. Lithi hydroxit (0,423g, 17,7mmol) được thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng tiếp ở 60°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để giữ ở mức ~ 5mL và nước cất (15mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được trung hòa bằng lượng axit clohydric chính xác (1M/trong nước/31,6mL, 31,58mmol). Hỗn hợp thu được được chiết bằng metyltetrahydrofuran (3 x 20mL). Các dịch chiết gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được axit 1-metyl-4-(2,2,2-trifloetylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxylic (4,62g) dưới dạng chất bột màu be, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Axit 1-metyl-4-(2,2,2-trifloetylsulfamoyl)pyrrol-2-carboxylic (500mg, 1,66mmol) và 3-clo-4-floanilin (0,48g, 3,32mmol) và HATU (0,76g, 1,99mmol) được hòa tan trong DMF (2mL) chứa diisopropyletylamin (1,14mL, 6,64mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được nạp trực tiếp lên cột và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 20 đến 80%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi để giữ ở mức ~50mL dung môi và 20mL dietyl ete được thêm vào. Chất kết tủa tạo thành được lọc và được rửa bằng dietyl ete để thu được chất rắn màu trắng nhạt, chất rắn này được làm tái kết tinh ra khỏi axetonitril (5mL) để thu được hợp chất 131 (117mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,03 phút; m/z: 412 (M-H)⁺ 431(M+18); khối lượng chính xác: 413,02. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,62 (q, J=9,5 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 - 7,45 (m, 2 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 8,02 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,27 (br. s., 1 H), 10,23 (br. s, 1 H).

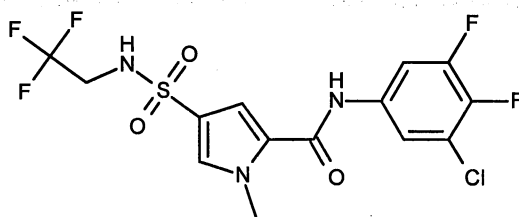
Hợp chất 132: N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[(2,2,2-trifloetyl)sulfamoyl]-1H-pyrrol-2-carboxamit



Hợp chất 132 được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 131, sử dụng 3,4-difloanilin (433mg, 3,32mmol) thay cho 3-clo-4-floanilin trong bước cuối cùng. Chất rắn màu trắng nhạt được làm tái kết tinh ra khỏi metanol để thu

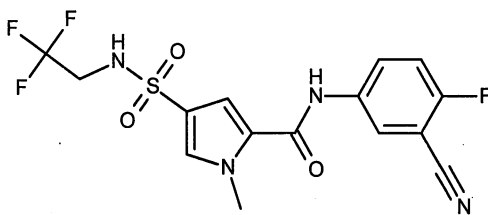
được hợp chất 132 (208mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,98 phút; m/z: 396 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 397,05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,62 (q, J=9,6 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,41 (dt, J=10,5, 9,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,65 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,4, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,26 (br. s., 1 H), 10,24 (s, 1 H).

Hợp chất 133: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1-metyl-4-[(2,2,2-trifloetyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



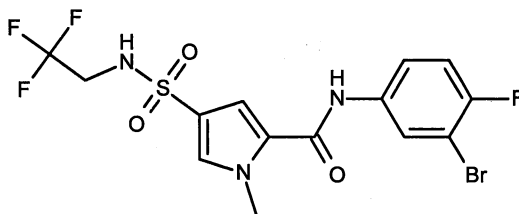
Hợp chất 133 được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 131. 3-clo-4,5-difloanilin hydroclorua (664mg, 332mmol) (quy trình tổng hợp được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất 57) được sử dụng thay cho 3-clo-4-floanilin trong bước cuối cùng. Hỗn hợp phản ứng này được nạp trực tiếp lên cột và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100%). Các phân đoạn tinh khiết nhất được gộp lại và được lưu trữ ở dạng nguyên trạng trong 66 giờ. Các tinh thể màu trắng nhạt được tạo ra và được lọc và được rửa bằng heptan để thu được chất rắn màu be. Chất rắn này được tán mịn trong dietyl ete (15mL) và được lọc và được rửa bằng dietyl ete để thu được chất bột màu trắng. Chất bột màu trắng này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (metanol trong CH₂Cl₂ từ 0 đến 2%). Các phân đoạn tinh khiết nhất được gộp lại và được cô đến khi khô để thu được hợp chất 133 (41mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,09 phút; m/z: 430 (M-H)⁻ 863 (2M+H); khối lượng chính xác: 431,01. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,62 (q, J=9,6 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 2 H), 8,29 (br. s., 1 H), 10,32 (br. s., 1 H).

Hợp chất 134: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(2,2,2-trifloetyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 134 được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 131, sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril (466mg, 3,32mmol) thay cho 3-clo-4-floanilin trong bước cuối cùng. Hỗn hợp phản ứng này được nạp trực tiếp lên cột và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 20 đến 80%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi để giữ ở mức ~50mL dung môi và 20mL dietyl ete được thêm vào. Chất kết tủa tạo thành được lọc và được rửa bằng dietyl ete để thu được chất rắn màu trắng nhạt, chất rắn này được tinh chế bằng kỹ thuật LCMS điều chế (Hypersyl C18 BDS-3 μ m, 100 x 4,6mm, pha động: NH_4HCO_3 0,2% trong nước, axetonitril). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi đến khi khô, được hòa tan trong metanol lần nữa và được làm bay hơi đến khi khô và được làm khô trong lò chân không qua đêm để thu được hợp chất 134 (147mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,93 phút; m/z: 403 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 404,06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,61 (q, J=9,5 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,37 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,00 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,33 (br. s, 1 H), 8,22 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H), 10,38 (br. s., 1 H).

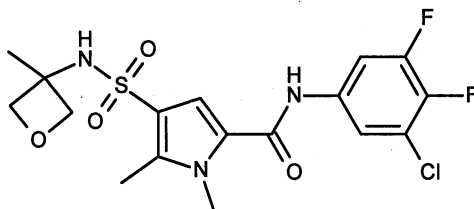
Hợp chất 135: N-(3-bromo-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(2,2,2-trifloetyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 135 được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 134, sử dụng 3-bromo-4-floanilin (631mg, 3,32mmol) thay cho 5-amino-2-flobenzonitril trong bước cuối cùng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,04 phút; m/z: 456 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 456,97. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,62 (q, J=9,5 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 7,65 (d, J=1,8 Hz, 1 H),

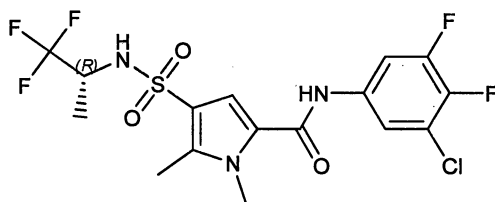
7,70 (ddd, $J=9,1, 4,3, 2,4$ Hz, 1 H), 8,14 (dd, $J=6,4, 2,6$ Hz, 1 H), 8,26 (br. s., 1 H), 10,21 (br. s, 1 H).

Hợp chất 136: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1,5-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Sản phẩm thô etyl 1,5-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (được mô tả trong tổng hợp hợp chất 89) (1800mg, 5,689mmol) được hòa tan trong metanol (8mL), lithi hydroxit (720mg, 30,1mmol) trong nước (2mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khi khô và được làm bay hơi đồng thời với toluen (2 x 50mL) để thu được chất bột màu be. Một nửa của chất bột thu được ở trên được hòa tan trong nước (5mL), và HCl (1M trong nước, 15,02mL) được thêm vào. Lớp nước được chiết bằng Me-THF (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đến khi khô để thu được axit 1,5-dimetyl-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-1H-pyrol-2-carboxylic (600mg). Axit 1,5-dimetyl-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-1H-pyrol-2-carboxylic (600mg, 2,08mmol) được hòa tan trong DMF (3mL). Diisopropyletylamin (1,08mL, 6,24mmol), HATU (950mg, 2,50mmol) và 3-clo-4,5-difloanilin hydroclorua (được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất 57) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 68 giờ và ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được nạp trực tiếp lên cột. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 20 đến 80%). Phân đoạn mong muốn được gộp lại và được cô để giữ ở mức ~ 100mL dung môi. Chất kết tủa màu trắng được lọc và được rửa bằng ete dầu mỏ và được làm khô trong lò chân không qua đêm để thu được hợp chất 136 (604mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,03 phút; m/z : 432 (M^+H^-); khối lượng chính xác: 433,07. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,49 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,11 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,59 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,77 - 7,86 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H).

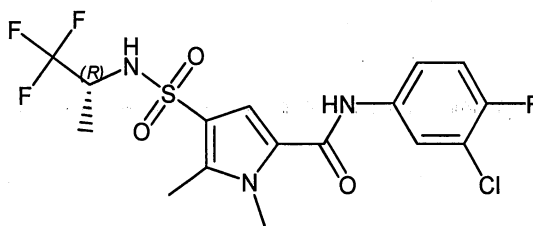
Hợp chất 137: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1,5-dimetyl-4-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Trong ống áp suất, sản phẩm thô etyl 4-closulfonyl-1,5-dimetyl-pyrol-2-carboxylat (3,03g, 11,4mmol) (quy trình tổng hợp được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất 89) được hòa tan trong axetonitril (30mL). Diisopropyletylamin (4,91mL, 28,5mmol), sau đó là (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin (3,22g, 28,5mmol), được thêm vào dung dịch này và ống được đóng kín và hỗn hợp thu được được làm nóng ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và chất dầu dính màu da cam thu được được hòa tan trong diclometan (50mL) và được rửa bằng axit clohydric trong nước (1N, 2 x 20mL). Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được chất dầu màu da cam (3,41g), chất dầu này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 80%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi đến khi khô để thu được (*R*)-etyl 1,5-dimetyl-4-(N-(1,1,1-triflopropan-2-yl)sulfamoyl)-1H-pyrol-2-carboxylat (2,3g) dưới dạng chất bột màu trắng, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. (*R*)-etyl 1,5-dimetyl-4-(N-(1,1,1-triflopropan-2-yl)sulfamoyl)-1H-pyrol-2-carboxylat (2,3g, 6,72mmol) được hòa tan trong etanol (30mL) và natri hydroxit trong nước (13,4mL, 13,4mmol, 1M) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở 70°C trong 2 giờ. Natri hydroxit trong nước (6,72mL, 6,72mmol, 1M) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được làm nóng ở 70°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và được cô để giữ ở mức ~20mL. HCl (20,15mL, 20,15mmol, 1M) được thêm vào. Lớp nước được chiết bằng Me-THF (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na₂SO₄) và được cô đến khi khô để thu được axit (*R*)-1,5-dimetyl-4-(N-(1,1,1-triflopropan-2-yl)sulfamoyl)-1H-pyrol-2-carboxylic (2,05g). Axit (*R*)-1,5-dimetyl-4-(N-(1,1,1-triflopropan-2-yl)sulfamoyl)-1H-pyrol-2-carboxylic (450mg, 1,43mmol) và 3-clo-4,5-difloanilin hydroclorua (0,57g, 2,86mmol) (quy trình tổng hợp

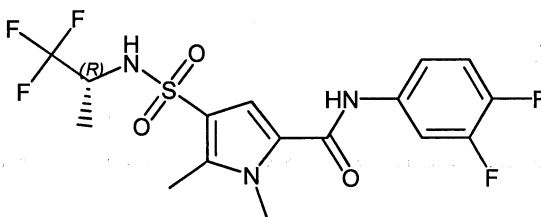
được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất 57) và HATU (0,73g, 1,91mmol) được hòa tan trong DMF (2mL) chứa diisopropyletylamin (0,82mL, 4,77mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong 66 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được nạp trực tiếp lên cột. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 20 đến 80%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi để giữ ở mức ~50mL dung môi. Các chất kết tủa được lọc và được rửa bằng ete dầu mỏ và được làm khô trong lò chân không ở 50°C qua đêm để thu được hợp chất 137 (490mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,16 phút; m/z: 458 (M-H)⁻ 460 (M+H)⁺; khối lượng chính xác: 459,04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,69 - 3,95 (m, 4 H), 7,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 8,21 (br. s., 1 H), 10,24 (br. s., 1 H).

Hợp chất 138: N-(3-clo-4-flophenyl)-1,5-dimetyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



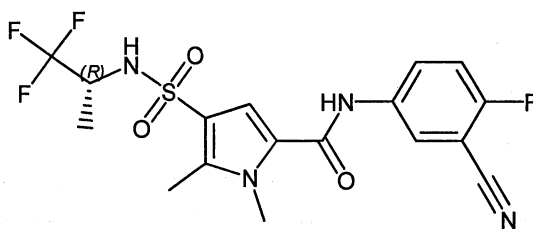
Hợp chất 138 (510mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 137, sử dụng 3-clo-4-floanilin thay cho 3-clo-4,5-difloanilin hydroclorua trong bước cuối cùng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,10 phút; m/z: 440 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 441,05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,75 - 3,87 (m, 4 H), 7,36 (s, 1 H), 7,39 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J=9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J=6,9, 2,5 Hz, 1 H), 8,19 (br. s, 1 H), 10,15 (s, 1 H).

Hợp chất 139: N-(3,4-diflophenyl)-1,5-dimetyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



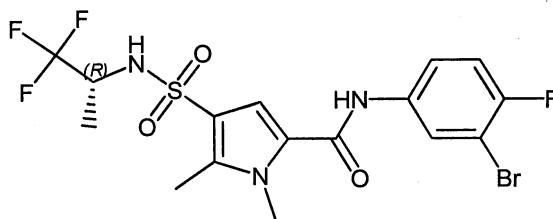
Hợp chất 139 (462mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 137, sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 3-clo-4,5-difloanilin hydroclorua trong bước cuối cùng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,06 phút; m/z : 424 (M-H)⁻ 426(M+H)⁺; khối lượng chính xác: 425,08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,75 - 3,88 (m, 4 H), 7,35 (s, 1 H), 7,40 (dt, J=10,5, 9,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,54 (m, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,4, 7,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,19 (br. s., 1 H), 10,17 (s, 1 H).

Hợp chất 140: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1,5-dimetyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



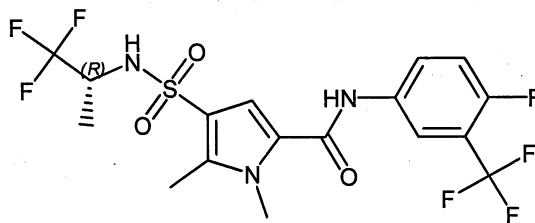
Axit (R)-1,5-dimetyl-4-(N-(1,1,1-triflopropan-2-yl)sulfamoyl)-1H-pyrol-2-carboxylic (168mg, 0,53mmol) (quy trình tổng hợp được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất 137), 5-amino-2-flobenzonitril (0,15g, 1,07mmol) và HATU (0,24g, 0,64mmol) được hòa tan trong DMF (1mL) chứa diisopropyletylamin (0,23mL, 1,34mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 20 đến 80%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi để giữ ở mức ~50mL dung môi. Các chất rắn màu trắng được lọc và được làm khô trong lò chân không để thu được hợp chất 140 (180mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,00 phút; m/z : 431 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 432,09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,76 - 3,87 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,10 - 8,35 (m, 1 H), 8,22 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H), 10,30 (br. s, 1 H).

Hợp chất 141: N-(3-bromo-4-flophenyl)-1,5-dimetyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



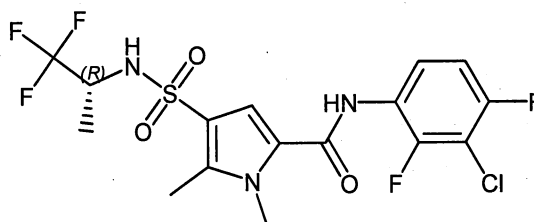
Hợp chất 141 (210mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 140, sử dụng 3-bromo-4-floanilin (0,20g, 1,07mmol) thay cho 5-amino-2-flobenzonitril. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,11 phút; m/z : 484 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 485,00. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,74 - 3,89 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 7,29 - 7,40 (m, 2 H), 7,70 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J=6,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,18 (br. s., 1 H), 10,13 (s, 1 H).

Hợp chất 142: N-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]-1,5-dimetyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 142 (187mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 140, sử dụng 4-flo-3-(triflometyl)anilin (0,19g, 1,07mmol) thay cho 5-amino-2-flobenzonitril. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,14 phút; m/z : 474 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 475,08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 7,39 (s, 1 H), 7,49 (br. t, J=9,8, 9,8 Hz, 1 H), 8,00 - 8,08 (m, 1 H), 8,10 - 8,30 (m, 1 H), 8,19 (dd, J=6,6, 2,6 Hz, 1 H), 10,28 (s, 1 H).

Hợp chất 143: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1,5-dimetyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 143 (147mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 140, sử dụng 3-clo-2,4-difloanilin (0,17g, 1,07mmol) thay cho 5-amino-2-flobenzonitril. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 2 giờ nữa. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,07 phút; m/z: 458 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 459,04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,76 - 3,91 (m, 1 H), 7,34 (td, J=9,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,52 (td, J=8,7, 5,8 Hz, 1 H), 8,20 (br. s., 1 H), 10,05 (s, 1 H).

Tổng hợp etyl 4-closulfonyl-1,3-dimetyl-pyrol-2-carboxylat (bước 1)

Etyl 1,3-dimetylpyrol-2-carboxylat (10,7g, 61,0mmol) được thêm theo từng giọt vào axit closulfonic (33,3mL, 500mmol) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được để khuấy 2 giờ. Hỗn hợp thu được được thêm theo từng giọt vào hỗn hợp nước-nước đá được khuấy và được kiểm soát nhiệt độ (200mL), giữ nhiệt độ thấp hơn 5°C. Chất kết tủa màu trắng được tạo ra. Huyền phù nước thu được được chiết bằng diclometan (3 x 100mL). Các dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được etyl 4-closulfonyl-1,3-dimetyl-pyrol-2-carboxylat (13,96g) dưới dạng chất bột màu nâu, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng.

Phương pháp B: thời gian lưu: 1,11 phút; m/z: 264 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 265,02.

Tổng hợp etyl 1,3-dimetyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (bước 2)

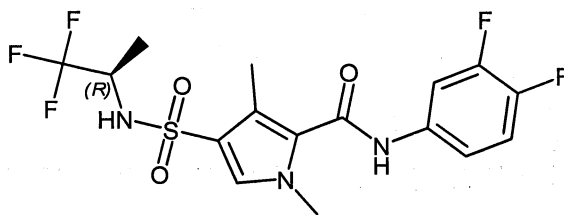
Trong ống áp suất, etyl 4-closulfonyl-1,3-dimetyl-pyrol-2-carboxylat (4,65g, 17,5mmol) được hòa tan trong axetonitril (30mL). Diisopropyletylamin (7,54mL, 43,8mmol), sau đó là (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin (2,97g, 26,3mmol), được thêm vào dung dịch này và ống được đóng kín và hỗn hợp thu được được làm nóng ở 80°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Chất dầu dính màu nâu thu được được hòa tan trong diclometan (100mL) và được rửa bằng axit clohydric (1N, 2 x 30mL). Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được chất dầu màu nâu (5,12g). Chất dầu màu nâu này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (gradient rửa giải: etyl

axetat:heptan từ 0 đến 80%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi đến khi khô để thu được etyl 1,3-dimetyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]-sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (3,05g) dưới dạng chất bột màu vàng nhạt. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,96 phút; m/z : 341 ($M-H$)⁻; khối lượng chính xác: 342,09.

Tổng hợp axit 1,3-dimetyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (bước 3)

Etyl 1,3-dimetyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (3,05g, 8,46mmol) được hòa tan trong etanol (50mL) và natri hydroxit trong nước (1M, 42,3mL, 42,3mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và được cô để giữ ở mức ~20mL dung môi. Dung dịch này được pha loãng bằng hydroclorua trong nước (1M, 42,3mL, 42,3mmol) và được chiết bằng Me-THF (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đến khi khô để thu được axit 1,3-dimetyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (2,71g). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,45 phút; m/z : 313 ($M-H$)⁻; khối lượng chính xác: 314,05.

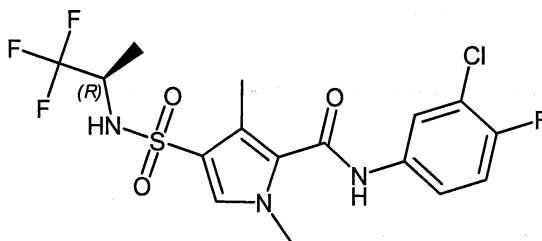
Hợp chất 144: N-(3,4-diflophenyl)-1,3-dimetyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit (bước 4)



Axit 1,3-dimetyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (450mg, 1,43mmol) và 3,4-difloanilin (0,37g, 2,86mmol) và HATU (0,73g, 1,91mmol) được hòa tan trong DMF (1,92mL, 24,7mmol) chứa diisopropyletylamin (0,82mL, 4,77mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong 42 giờ và được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (gradient rửa giải: etyl axetat trong heptan từ 10 đến 70%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi để giữ ở mức ~50mL dung môi. Các chất rắn màu trắng được lọc và được làm khô qua đêm trong lò chân không ở 50°C để thu được hợp chất 144 (470mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp

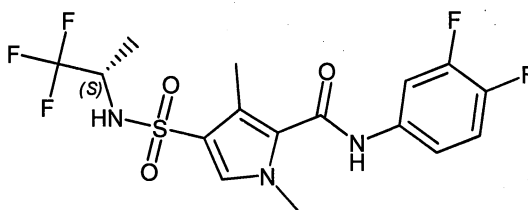
B: thời gian lưu: 1,01 phút; m/z : 424 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 425,08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (quin, J=7,5 Hz, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,73 - 7,92 (m, 1 H), 8,16 (br. s., 1 H), 10,31 (s, 1 H).

Hợp chất 145: N-(3-clo-4-flophenyl)-1,3-dimetyl-4-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



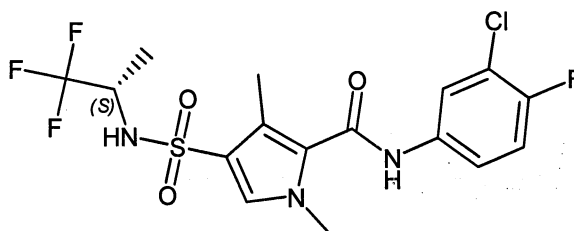
Hợp chất 145 (452mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 144, sử dụng 3-clo-4-floanilin thay cho 3,4-difloanilin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,06 phút; m/z : 440 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 441,05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,83 (quin, J=6,6 Hz, 1 H), 7,41 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,55 - 7,71 (m, 1 H), 7,98 (dd, J=6,7, 2,1 Hz, 1 H), 8,16 (br. s., 1 H), 10,29 (s, 1 H).

Hợp chất 146: N-(3,4-diflophenyl)-1,3-dimetyl-4-[(1*S*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



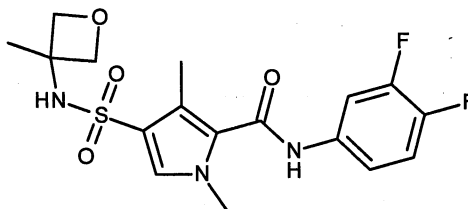
Hợp chất 146 (353mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 144, sử dụng (*S*)-1,1,1-triflo-2-propylamin (1,50g, 13,3mmol) thay cho (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin trong bước 2 (tạo ra axit 1,3-dimetyl-4-[(1*S*)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic dưới dạng hợp chất trung gian). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,01 phút; m/z : 424 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 425,08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,76 - 3,87 (m, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,74 - 7,91 (m, 1 H), 8,16 (br. s., 1 H), 10,31 (s, 1 H).

Hợp chất 147: N-(3-clo-4-flophenyl)-1,3-dimetyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 147 (443mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 144, sử dụng (*S*)-1,1,1-triflo-2-propylamin (1,50g, 13,3mmol) thay cho (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin trong bước 2 (tạo ra axit 1,3-dimetyl-4-[[*(1S)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic dưới dạng hợp chất trung gian) và 3-clo-4-floanilin thay cho 3,4-difloanilin trong bước 4. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,06 phút; m/z : 440 ($M-H$)⁻; khối lượng chính xác: 441,05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,83 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,62 (ddd, $J=9,0, 4,2, 2,6$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J=6,8, 2,4$ Hz, 1 H), 8,17 (br. s., 1 H), 10,29 (s, 1 H).

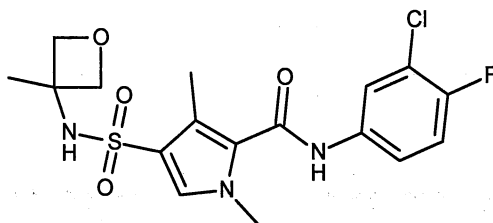
Hợp chất 148: N-(3,4-diflophenyl)-1,3-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 148 được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 144 dưới dạng hợp chất trung gian, sử dụng 3-metyl-3-oxetanamin thay cho (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin trong bước 2. Trong bước 4, các phân đoạn mong muốn được làm bay hơi để thu được chất dầu, chất dầu này được tinh chế lần nữa bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (gradient rửa giải: etyl axetat trong heptan từ 40 đến 70%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi để thu được hợp chất 148 (475mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,86 phút; m/z : 398 ($M-H$)⁻; khối lượng chính xác: 399,11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

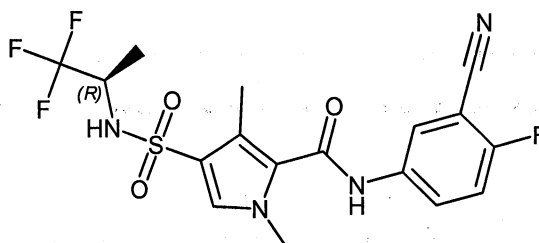
ppm 1,53 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,13 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,62 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,36 - 7,51 (m, 3 H), 7,62 - 8,16 (m, 2 H), 10,32 (br. s., 1 H).

Hợp chất 149: N-(3-clo-4-flophenyl)-1,3-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 149 được tổng hợp theo cách giống như hợp chất 144, sử dụng 3-metyl-3-oxetanamin thay cho (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin trong bước 2 và 3-clo-4-floanilin thay cho 3,4-difloanilin trong bước 4. Trong bước 4, các phân đoạn mong muốn được làm bay hơi để thu được chất dầu, chất dầu này hóa rắn khi để yên. Chất bột này được tán mịn trong CH_2Cl_2 ấm (10mL) và được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn màu trắng được lọc và được rửa bằng CH_2Cl_2 (5mL) và ete dầu mỏ (5mL) và được làm khô trong lò chân không ở 50°C để thu được hợp chất 149 (435mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,92 phút; m/z : 414 (M-H^-); khối lượng chính xác: 415,08. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,12 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,62 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,41 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,62 (ddd, $J=9,0, 4,4, 2,6$ Hz, 1 H), 7,91 (br. s., 1 H), 7,99 (dd, $J=6,8, 2,6$ Hz, 1 H), 10,29 (br. s., 1 H).

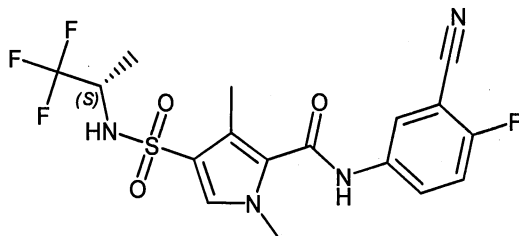
Hợp chất 150: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1,3-dimetyl-4-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 150 (416mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách giống như hợp chất 144, sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril thay cho 3,4-difloanilin và thời gian phản ứng là 20 giờ thay cho 42 giờ trong bước 4. Phương pháp C: thời gian lưu: 1,68 phút; m/z : 431 (M-H^-); khối lượng chính xác: 432,09. ^1H NMR (400 MHz,

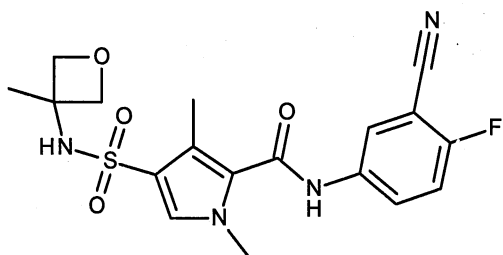
DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,83 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,52 (br. s, 1 H), 7,54 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,97 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,6$ Hz, 1 H), 8,09 - 8,27 (m, 1 H), 8,18 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 10,42 (br. s., 1 H).

Hợp chất 151: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1,3-dimetyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 151 (420mg) dưới dạng chất bột màu trắng được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 144, sử dụng (S)-1,1,1-triflo-2-propylamin (1,50g, 13,3mmol) thay cho (R)-1,1,1-triflo-2-propylamin trong bước 2 và 5-amino-2-flobenzonitril thay cho 3,4-difloanilin và thời gian phản ứng là 20 giờ thay cho 42 giờ trong bước 4. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,96 phút; m/z : 431 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 432,09. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,83 (quin, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,54 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,97 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,9$ Hz, 1 H), 8,09 - 8,27 (m, 1 H), 8,18 (dd, $J=5,9, 2,6$ Hz, 1 H), 10,42 (br. s., 1 H).

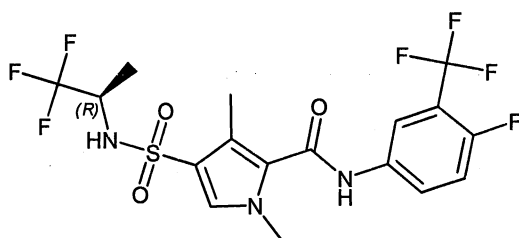
Hợp chất 152: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1,3-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)-sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 152 được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 144, sử dụng 3-metyl-3-oxetanamin thay cho (R)-1,1,1-triflo-2-propylamin trong bước 2 và 5-amino-2-flobenzonitril thay cho 3,4-difloanilin trong bước 4. Trong bước 4, các phân đoạn mong muốn được làm bay hơi để thu được chất dầu màu vàng nhạt, chất dầu này được tinh chế lần nữa bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (gradien rửa giải:

ethyl axetat trong heptan từ 40 đến 70%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi để thu được hợp chất 152 (332mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,80 phút; m/z : 405 ($M-H$)⁻; khối lượng chính xác: 406,11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,13 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,62 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,54 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,92 (br. s., 1 H), 7,98 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,9$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 10,43 (br. s., 1 H).

Hợp chất 153: N-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-dimetyl-4-{[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 153 (270mg) dưới dạng chất rắn màu be được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 144, sử dụng axit 1,3-dimetyl-4-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (260mg, 0,83mmol) và 4-flo-3-(triflometyl)anilin (0,31g, 1,65mmol) thay cho 3,4-difloanilin trong bước 4. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,10 phút; m/z : 474 ($M-H$)⁻; khối lượng chính xác: 475,08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,84 (quin, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,91 - 8,00 (m, 1 H), 8,12 - 8,24 (m, 2 H), 10,41 (s, 1 H).

Tổng hợp methyl 1-metyl-4-[(1*S*)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat

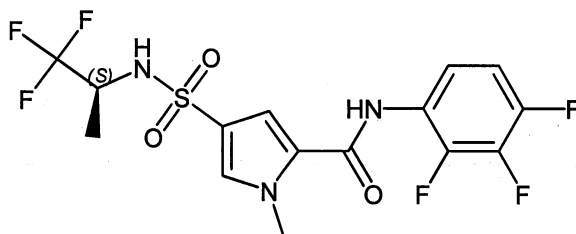
Trong ống áp suất, methyl 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (15g, 63,11mmol) được hòa tan trong 100mL axetonitril khô. (*S*)-1,1,1-triflo-2-propylamin (8,56g, 75,74mmol), sau đó là diisopropyletylamin (27,19mL, 157,79mmol), được thêm vào dung dịch này. Ống áp suất được rửa sạch bằng nitơ và được đóng kín. Hỗn hợp này được khuấy trong bể dầu đã được làm nóng trước ở 80°C trong 15 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong diclometan (400mL) và được rửa bằng HCl (1M/trong nước/2 x 100mL). Các chất hữu cơ thu được được làm khô trên Na_2SO_4 ,

được lọc và được cô trong chân không, thu được methyl 1-methyl-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylat dưới dạng chất bột màu be (17,5g), chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,83 phút; m/z: 313,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 314,05.

Tổng hợp axit 1-methyl-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylic

Methyl 1-methyl-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylat (6,6g, 19,7mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (56mL). Lithi hydroxit (1,655g, 69,1mmol) trong nước cất (7,5mL), sau đó là metanol (3mL), được thêm vào dung dịch này. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được cô đến khi chỉ còn lại nước và nước cất bổ sung (15mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được trung hòa bằng axit clohydric (1M, trong nước). Hỗn hợp thu được được chiết bằng 2-metyltetrahydrofuran (3 x 20mL). Các dịch chiết gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được axit 1-methyl-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylic (5,34g). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,45 phút; m/z: 299,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 300,04.

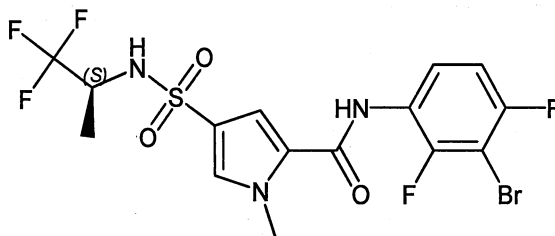
Hợp chất 154: 1-methyl-4-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methyletyl]sulfamoyl}-N-(2,3,4-triflophenyl)-1H-pyrrol-2-carboxamit



Axit 1-methyl-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylic (500mg, 1,67mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (1mL). Sau đó, HATU (0,76g, 2mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Sau đó, diisopropyletylamin (0,86mL, 5mmol) được thêm vào, sau đó là 2,3,4-trifloanilin (0,49g, 3,33mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được tiêm trực tiếp lên miếng silic oxit. Hỗn hợp này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien rửa giải từ heptan đến EtOAc (100:0 đến 0:100), thu được hợp chất 154 dưới dạng chất bột màu trắng (253mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,99 phút; m/z: 428,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 429,06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 1,09 (d,

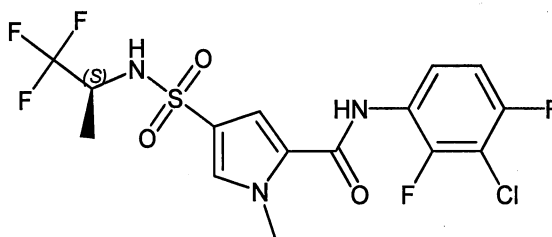
$J=7,0$ Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 7,24 - 7,48 (m, 3 H), 7,65 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,76 - 8,97 δ (br.s, 1 H), 9,58 - 11,00 (br.s, 1 H).

Hợp chất 155: N-(3-bromo-2,4-diflophenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



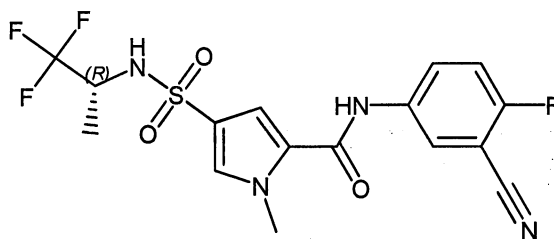
Hợp chất 155 (314mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 154, sử dụng 3-bromo-2,4-diflo-anilin (0,69g, 3,33mmol) thay cho 2,3,4-trifloanilin, thu được chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,04 phút; m/z : 490,03 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 491,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 7,23 - 7,39 (m, 2 H), 7,57 (td, $J=8,7, 5,9$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,18 (br. s., 1 H), 10,12 (br. s., 1 H).

Hợp chất 156: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



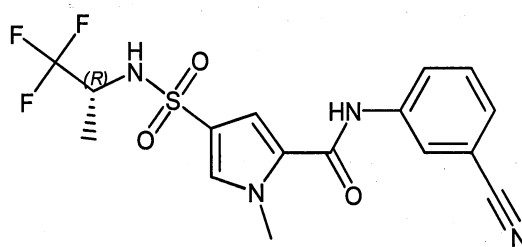
Hợp chất 156 (289mg) được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 154, sử dụng 3-clo-2,4-diflo-anilin (0,54g, 3,33mmol) thay cho 2,3,4-trifloanilin, thu được chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,03 phút; m/z : 444,11 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 445,03. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,91 - 4,00 (m, 1 H), 7,29 - 7,43 (m, 2 H), 7,53 (td, $J=8,7, 5,9$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,17 (br. s., 1 H), 10,14 (br. s., 1 H).

Hợp chất 157: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 123, sử dụng 5-amino-2-fluorobenzonitril (580,5mg, 4,14mmol) thay cho 3-clo-4-fluor-anilin, thu được hợp chất 157 dưới dạng chất bột màu trắng (136mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,96 phút; m/z : 417,13 ($M-H$)⁻; khối lượng chính xác: 418,07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,82 - 4,00 (m, 4 H), 7,36 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,59 (m, 1 H), 7,65 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,96 - 8,04 (m, 1 H), 8,05 - 8,33 (m, 2 H), 10,38 (br. s., 1 H).

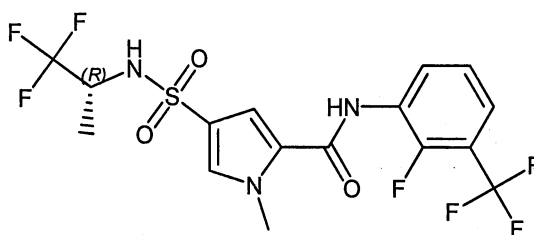
Hợp chất 158: N-(3-xyanophenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]-sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



LiOH (2,34g, 55,68mmol) được thêm vào metyl 1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (5,0g, 15,91mmol, được điều chế như trong phần tổng hợp hợp chất 122) được hòa tan trong dioxan (59mL) và nước (10mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong nước và được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH~3. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sản phẩm này được lọc ra và được làm khô trong chân không để trở thành chất rắn màu vàng nhạt của axit 1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (3,95g). Axit này (700mg, 2,33mmol), 3-aminobenzonitril (347,8mg, 2,91mmol), HATU (1108mg, 2,914mmol) và DIPEA (1,2mL, 6,99mmol) được hòa tan trong DMF (7mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rót vào 100mL nước đá và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit, sử dụng gradien rửa giải heptan-EtOAc

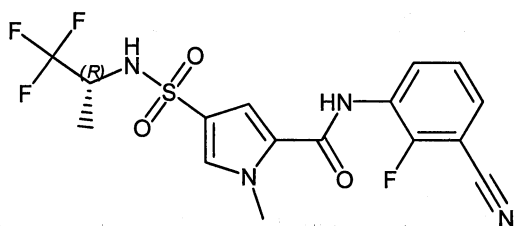
100-0 -> 50-50. Các phân đoạn sản phẩm được thu lại và được cô trong chân không. Sản phẩm này được làm kết tinh ra khỏi 2-propanol, được lọc ra và được làm khô trong chân không, thu được hợp chất 158 (518mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,93 phút; m/z: 399,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 400,08. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,04 Hz, 3 H) 3,86 - 4,00 (m, 4 H) 7,39 (d, J=1,91 Hz, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 2 H) 7,66 (d, J=1,61 Hz, 1 H) 7,99 (dt, J=7,56, 2,02 Hz, 1 H) 8,12 - 8,21 (m, 2 H) 10,35 (s, 1 H).

Hợp chất 159: N-[2-flo-3-(triflometyl)phenyl]-1-metyl-4-{[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 159 (582mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 158, sử dụng 3-amino-2-flobenzotriflorua (0,387mL, 2,91mmol) thay cho 3-aminobenzonitril, thu được chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,06 phút; m/z: 460,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 461,06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 4 H), 7,37 - 7,47 (m, 2 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H), 7,88 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 8,19 6 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 10,21 (s, 1 H).

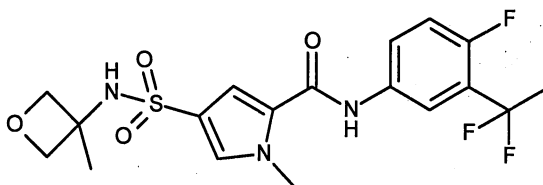
Hợp chất 160: N-(3-xyano-2-flophenyl)-1-metyl-4-{[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 160 (202mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 158, sử dụng 3-amino-2-flobenzonitril (396,7mg, 2,91mmol) thay cho 3-aminobenzonitril, thu được chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,92 phút; m/z: 417,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 418,07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,89 - 3,99 (m, 4 H), 7,38 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,43

(t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 6,78 (ddd, $J=7,8, 5,9, 1,5$ Hz, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H), 8,19 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 10,26 (s, 1 H).

Hợp chất 161: N-[3-(1,1-difloetyl)-4-flophenyl]-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Tổng hợp 2-(1,1-difloetyl)-1-flo-4-nitro-benzen: 1-(2-flo-5-nitrophenyl)etanon (19g, 103,7mmol) được hòa tan trong diclometan (300mL). Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong môi trường khí N_2 . Diethylaminosulfur triflorua (33,4g, 207mmol) được thêm vào hỗn hợp này bằng ống thông trong khoảng thời gian là 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 35°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng lạnh được rót vào nước đá (200mL). Lớp nước được chiết bằng diclometan (80mL) hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat và được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất dầu màu vàng. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được chất dầu màu vàng (13g).

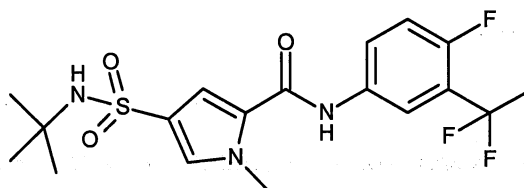
Tổng hợp 3-(1,1-difloetyl)-4-flo-anilin: 2-(1,1-difloetyl)-1-flo-4-nitrobenzen (13g, 63,37mmol) được hòa tan trong metanol (65mL) và nước (65mL). Bột sắt (10,6g) và HCl (25mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, dịch lọc được rửa bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa và được làm khô trên natri sulfat và được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất dầu màu vàng. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được chất dầu màu vàng (5845mg).

Tổng hợp 5-[[3-(1,1-difloetyl)-4-flo-phenyl]carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua: 3-(1,1-difloetyl)-4-flo-anilin (1099,8mg, 6,28mmol) đã được hòa tan trong toluen (10mL) được thêm theo từng giọt trong vòng 5 phút vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (1520mg, 6,28mmol) trong toluen (100mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 90 phút và sau đó được cô trong chân không, thu được chất bột màu nâu, chất bột này được sử dụng ở

dạng nguyên trạng (2566mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 2,01 phút; m/z: 378,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 380,02.

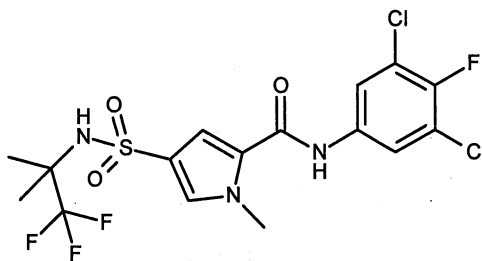
3-metyloxetan-3-amin (390mg, 4,47mmol) được thêm vào dung dịch chứa 5-[[3-(1,1-difloetyl)-4-flo-phenyl]carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (605mg, 1,49mmol) trong CH₃CN (50mL) và được khuấy 17 giờ. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 161 (514mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,70 phút; m/z: 430,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 431,11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 1,95 - 2,06 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 2 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 2 H), 10,23 (s, 1 H).

Hợp chất 162: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-[3-(1,1-difloetyl)-4-flophenyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



tert-butylamin (400,6mg, 5,48mmol) được thêm vào dung dịch chứa 5-[[3-(1,1-difloetyl)-4-flo-phenyl]carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (622mg, 1,53mmol) trong CH₃CN (50mL) và được khuấy 17 giờ. Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 162 (355mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,91 phút; m/z: 416,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 417,13. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 1,93 - 2,08 (m, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,11 (s, 1 H), 7,27 - 7,37 (m, 2 H), 7,52 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 1 H), 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 10,21 (s, 1 H).

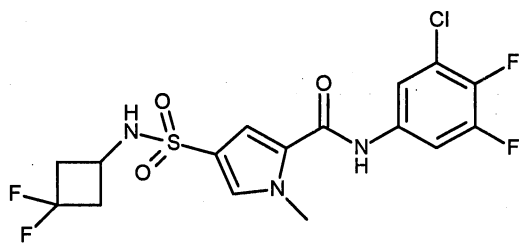
Hợp chất 163: N-(3,5-diclo-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(2,2,2-triflo-1,1-dimetyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



3,5-diclo-4-floanilin (1534mg, 18,52mmol) được hòa tan trong toluen (10mL) được thêm vào 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (2063mg, 8,52mmol) trong toluen (125mL) ở điểm hồi lưu và được đun hồi lưu 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc khi vẫn còn nóng và được cô, thu được chất bột thô màu be (2833mg, 5-[(3,5-diclo-4-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua), chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. ^1H NMR (400 MHz, AXETONITRIL- d_3) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 7,39 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 3 H), 8,78 (br. s., 1 H).

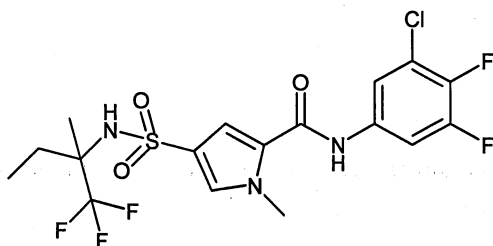
2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin (692mg, 5,45mmol) được thêm vào 5-[(3,5-diclo-4-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (700,2mg, 1,82mmol) và DIPEA (0,47mL, 2,72mmol) được hòa tan trong CH_3CN (66mL) và được đun hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng HCl 1M, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Chất bột thu được được làm tái kết tinh ra khỏi metanol (25mL), sau khi thêm nước và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30 x 150mm), pha động: 0,25% NH_4HCO_3 trong nước, MeOH), thu được chất rắn màu trắng, chất rắn này được làm khô trong chân không ở 50°C trong vòng 6 giờ. Phương pháp A: thời gian lưu: 2,13 phút; m/z : 473,9 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 475,01. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ ppm 1,36 (s, 6 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

Hợp chất 164: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-4-[(3,3-difloxyclobutyl)sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Hỗn hợp chứa 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrrol-3-sulfonyl clorua (561,7mg, 1,15mmol) (được điều chế như trong phần tổng hợp hợp chất 57) 3,3-difloxyclobutanamin hydroclorua (248,5mg, 1,73mmol) DIPEA (0,6mL, 3,46mmol) trong CH₃CN (22mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô một phần đến khi sản phẩm kết tinh. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 164 (175mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,86 phút; m/z: 438,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 439,04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 - 2,58 (m, 2 H), 2,72 - 2,90 (m, 2 H), 3,48 - 3,63 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,8 6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,88 (m, 3 H), 10,29 (s, 1 H); ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-d₃) δ ppm 2,40 - 2,58 (m, 2 H), 2,74 - 2,89 (m, 2 H), 3,59 - 3,72 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 5,84 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 7,13 3 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

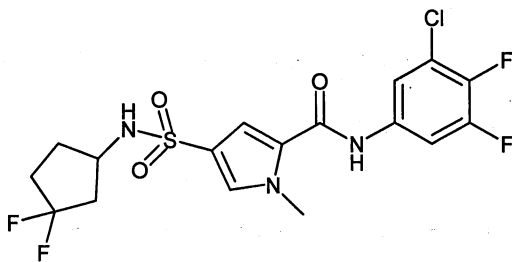
Hợp chất 165: N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)-1-metyl-4-[[1-metyl-1-(triflo-metyl)propyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit



Hỗn hợp chứa 5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrrol-3-sulfonyl clorua (1034mg, 12mmol) (được điều chế như trong phần tổng hợp hợp chất 57), 1,1,1-triflo-2-metyl-butan-2-amin hydroclorua (754mg, 4,25mmol), DIPEA (1,14mL, 36,58mmol) trong CH₃CN (31mL) được đun hồi lưu 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (100mL), được rửa bằng HCl 1M, được

làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được hợp chất 165 (300,1mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hỗn hợp triệt quang 165 được tách thành các chất đồng phân đối ảnh 165a và 165b bằng kỹ thuật SFC điều chế (pha tĩnh: Chiralpak Diacel AD 20 x 250mm, pha động: CO₂, iPrOH với 0,2% iPrNH₂), các phân đoạn mong muốn được thu lại, được làm bay hơi, được hòa tan trong MeOH và được làm bay hơi lần nữa, thu được 165a (thoát ra đầu tiên, chất rắn màu trắng, 45mg), phương pháp A: thời gian lưu: 2,10 phút; m/z: 472,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 473,06; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,45 - 1,59 (m, 1 H), 1,73 - 1,87 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H), và 165b (thoát ra thứ hai, 40mg, chất rắn màu trắng), phương pháp A: thời gian lưu: 2,10 phút; m/z: 472,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 473,06; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,46 - 1,59 (m, 1 H), 1,74 - 1,87 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H).

Hợp chất 166: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-4-[(3,3-difloxy-cyclopentyl)sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit

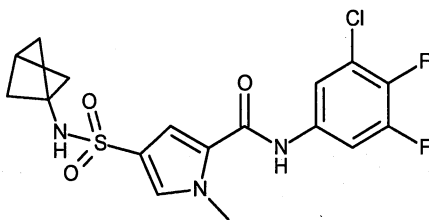


Hỗn hợp chứa 5-[(3-clo-4,5-diflophenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (1496mg, 3,07mmol) (được điều chế như trong phần tổng hợp hợp chất 57), 3,3-difloxy-cyclopentanamin (819mg, 6,76mmol), DIPEA (0,79mL, 4,61mmol) trong CH₃CN (23mL) được đun hồi lưu 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (100mL), được rửa bằng HCl 1M, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô một phần đến khi sản phẩm này bắt đầu kết tinh. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 166

(856,3mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,87 phút; m/z : 452,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 453,05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 - 1,75 (m, 1 H), 1,87 - 2,07 (m, 3 H), 2,07 - 2,23 (m, 1 H), 2,24 - 2,40 (m, 1 H), 3,55 - 3,70 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,77 - 7,86 (m, 2 H), 10,31 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 198,05°C.

Hỗn hợp triệt quang 166 được tách thành các chất đồng phân đối ảnh 166a và 166b bằng kỹ thuật SFC điều chế (pha tĩnh: Chiralpak Diacel AD 20 x 250mm, pha động: CO₂, MeOH-iPrOH (50-50) với 0,2% iPrNH₂), các phân đoạn mong muốn được thu lại, được làm bay hơi, được hòa tan trong MeOH và được làm bay hơi lần nữa. Phần cặn được hòa tan trong metanol (20mL) và kết tinh sau khi thêm nước. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 166a (285,5mg, chất đồng phân đối ảnh thoát ra đầu tiên), 166b (296mg, chất đồng phân đối ảnh thoát ra thứ hai). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,96 phút; m/z : 452,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 453,05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 - 1,73 (m, 1 H), 1,88 - 2,07 (m, 3 H), 2,07 - 2,23 (m, 1 H), 2,24 - 2,41 (m, 1 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 10,31 (s, 1 H).

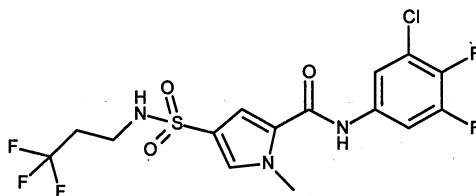
Hợp chất 167: 4-(bixyclo[1,1,1]pent-1-ylsulfamoyl)-N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 167 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 164, sử dụng bixyclo[1,1,1]pentan-1-amin hydroclorua thay cho 3,3-difloxylobutanamin hydroclorua. Các phân đoạn sản phẩm sau khi chạy sắc ký cột được cô và phần cặn được hòa tan trong metanol nóng (25mL). Sản phẩm kết tinh lại sau khi thêm lượng nhỏ nước. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 167 (226mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,89 phút; m/z : 414,0 (M-H)⁻ 416,0 (M+H)⁺; khối lượng chính xác: 415,06.

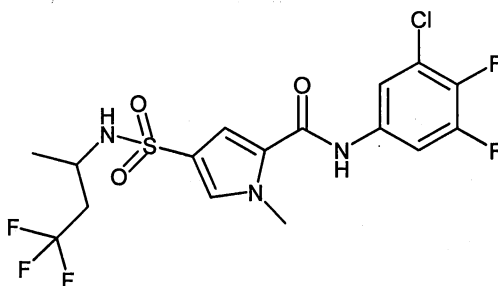
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,81 (s, 6 H), 2,31 (s, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,77 - 7,86 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 10,29 (s, 1 H).

Hợp chất 168: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1-metyl-4-[(3,3,3-triflopropyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 168 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 164, sử dụng 3,3,3-triflopropylamin thay cho 3,3-difloxylobutanamin hydroclorua nhưng được khuấy 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước được thêm vào đến khi sản phẩm này bắt đầu kết tinh. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,95 phút; m/z : 444,0 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 445,03. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,40 - 2,55 (m, 2 H), 2,95 - 3,05 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,35 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,52 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 10,31 (s, 1 H).

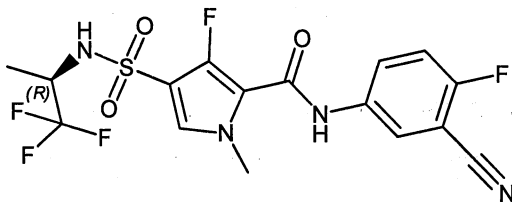
Hợp chất 169: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1-metyl-4-[(3,3,3-triflo-1-metylpropyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 169 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 164, sử dụng 4,4,4-triflobutan-2-amin hydroclorua thay cho 3,3-difloxylobutanamin hydroclorua. Nước được thêm vào đến khi sản phẩm này bắt đầu kết tinh. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 169 (542mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,91 phút; m/z : 458,0 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 459,04. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,32 - 2,47 (m, 2 H), 3,43 - 3,55 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,55

(d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 10,30 (s, 1 H). Hợp chất triệt quang 169 (492mg) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh 169a và 169b bằng kỹ thuật SFC điều chế (pha tĩnh: Chiralpak Diacel AD 20 x 250mm, pha động: CO₂, MeOH với 0,2% iPrNH₂), các phân đoạn mong muốn được thu lại, được làm bay hơi, được hòa tan trong MeOH và được làm bay hơi lần nữa. Phần cặn được làm kết tinh ra khỏi 25mL metanol sau khi thêm nước, được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C để tạo ra các tinh thể màu trắng, thu được hợp chất 169a (chất đồng phân đối ảnh thoát ra đầu tiên, 144mg) và 169b (chất đồng phân đối ảnh thoát ra thứ hai, 135mg).

Hợp chất 170: N-(3-xyano-4-flophenyl)-3-flo-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong phần tổng hợp axit 3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic cho hợp chất 74, từ axit 5-etoxycacbonyl-4-flo-1-metyl-pyrol-3-sulfonic (làm nóng 60 phút ở 80°C trong thionylclorua thay cho 30 phút ở 80°C; 4880mg, 19,4mmol)) được hòa tan trong CH₃CN (50mL), DIPEA (10,04mL, 58,27mmol) được thêm vào, sau đó là (2R)-1,1,1-triflopropan-2-amin (3295mg, 29,14mmol) và hỗn hợp này được đun hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (200mL), được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 5 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không, thu được etyl 3-flo-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat dưới dạng chất bán rắn màu nâu sáng, chất này được sử dụng ở dạng nguyên trạng (1705mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,68 phút; m/z: 345 (M-H)⁻ 347,0 (M+H)⁺; khối lượng chính xác: 346,06. Hỗn hợp chứa etyl 3-flo-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1705mg, 4,92mmol), LiOH (354mg, 14,77mmol) THF (17mL) và nước (4mL) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô, phần cặn được hòa tan

trong nước (50mL) và dung dịch này được trung hòa bằng HCl 1M (14,77mL, 14,77mmol). Hỗn hợp này được chiết bằng Me-THF (2 x 100mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô, thu được axit 3-flo-1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (1533mg) dưới dạng chất bột, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Phương pháp A: thời gian lưu: 0,88; m/z: 317 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 318,03. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,88 - 4,04 (m, 1 H), 7,56 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,56 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 13,13 (br. s., 1 H). Hợp chất 170 (531mg) được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 94, sử dụng axit 3-flo-1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (601,7mg, 1,89mmol) thay cho axit 3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic và 5-amino-2-flobenzonitril (531mg, 3,78mmol) thay cho 4-flo-3-metylanilin và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở 65°C. Các phân đoạn đi ra từ cột được cô và phần cặn được làm kết tinh bằng cách hòa tan trong 100mL metanol ấm sau khi thêm nước. Các tinh thể được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,66 phút; m/z: 435 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 436,06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,05 (m, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 2 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 190,99°C.

Quy trình thay thế để tổng hợp hợp chất 170

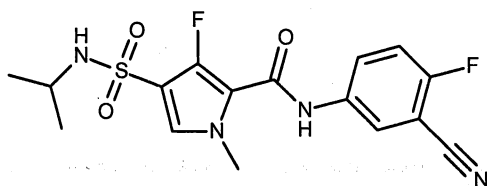
Natri hydrua (6,99g, 183mmol) được thêm theo từng phần vào etyl 3-flopyrol-2-carboxylat (23,9g, 152mmol), iodometan (25,9g, 183mmol) trong DMF (238mL) trong nitor trong bể nước đá và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng HCl 1M và được cô. Phần cặn được hòa tan trong nước/EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được hòa tan trong CH₃CN (150mL), được rửa bằng heptan và được cô ở 60°C và 4kPa (40mbar), thu được chất lỏng màu nâu, chất lỏng này được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 25% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được etyl 3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat dưới dạng chất dầu trong suốt (14,0g). Axit closulfonic (9,97g, 85,6mmol) đã được hòa tan trong diclometan (50mL) được thêm vào etyl 3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (14,0g,

81,5mmol) đã được hòa tan trong diclometan (250mL) trong bể nước đá và được khuấy 30 phút. Các tinh thể màu be nhạt tạo thành được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được axit 5-etoxyacabonyl-4-flo-1-metyl-pyrol-3-sulfonic (14,3g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,23 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H). Phương pháp D: thời gian lưu: 0,88 phút; m/z : 250,0 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 251,0. Axit 5-etoxyacabonyl-4-flo-1-metyl-pyrol-3-sulfonic (20,3g, 80,7mmol) trong SOCl_2 (80mL, 1,1mol) được khuấy 2 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Chất rắn màu xanh lá cây đậm thu được được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 50% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (18,9g) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt, các tinh thể này được sử dụng ở dạng nguyên trạng.

Etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (18,9g, 70,1mmol), (2R)-1,1,1-triflopropan-2-amin (11,89g, 105,2mmol), NaHCO_3 (17,7g, 210mmol) trong axetonitril (150mL) với chất đã sàng qua rây phân tử 4A (15g) và được đun hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng HCl 1M. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (2x), sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan, thu được etyl 3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat dưới dạng chất bột màu trắng, chất bột này được làm khô qua đêm ở 50°C trong chân không (tổng cộng là 19,1g). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,77 phút; m/z : 345,0 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 346,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,15 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 1,28 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,90 - 4,03 (m, 1 H), 4,28 (q, $J=7,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 8,60 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H). Lithi bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (115,6mL, 1M, 115,6mmol) được thêm vào etyl 3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (10,0g, 28,9mmol) và 5-amino-2-flo-benzonitril (5,11g, 37,6mmol)) đã được hòa tan trong THF khô (200mL) ở 5°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy 4 giờ, để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl (250mL) và được chiết bằng EtOAc (500mL), được pha loãng bằng nước muối (200mL) và được chiết lần nữa bằng EtOAc (300mL). Các lốp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được

lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel với gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn rắn được làm kết tinh ra khỏi metanol ẩm (300mL) sau khi thêm nước. Các tinh thể màu hồng được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm. Hợp chất được tinh chế lặp lại bằng kỹ thuật sắc ký silicagel (sử dụng 10 đến 100% EtOAc trong heptan và sử dụng diclometan). Sản phẩm thu được được làm kết tinh thêm một lần nữa ra khỏi metanol nóng (500mL) và sản phẩm kết tinh lại sau khi thêm nước. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 170 (9,28g). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,86 phút; m/z: 435,3 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 436,1. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 192,2°C. $[\alpha]_{589}^{20} = -23,2^{\circ}$ (c 0,504% trọng lượng/thể tích, DMF).

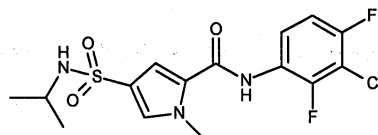
Hợp chất 171: N-(3-xyano-4-flophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất trung gian etyl 3-flo-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat được tạo ra theo cách tương tự như được mô tả đối với etyl 3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat, bắt đầu từ axit 5-etoxycacbonyl-4-flo-1-metyl-pyrol-3-sulfonic (1220mg, 4,86mmol), chuyển hóa nó thành sulphonyl clorua bằng thionyl clorua (làm nóng ở 80°C trong vòng 1 giờ) và phản ứng với isopropylamin (1160mg, 19,42mmol) tạo ra etyl 3-flo-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1169mg) dưới dạng chất bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 3,26 - 3,37 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,27 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 7,52 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=7,3 Hz, 1 H). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,48 phút; m/z: 291 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 292,09. Hợp chất trung gian axit 3-flo-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic được tạo ra theo cách tương tự như đối với hợp chất 170, sử dụng etyl 3-flo-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1169mg, 4,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong nước (75mL)

và được trung hòa bằng HCl 1M (12,0mL, 12,0mmol). Sản phẩm kết tinh lại và được lọc ra. Chất bột màu trắng được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được axit 3-flo-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic (856mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 0,75 phút; m/z: 263,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 264,06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,22 - 3,38 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 7,47 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 13,06 (s, 1 H). Hợp chất 171 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 170, sử dụng axit 3-flo-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic (594mg, 2,25mmol), thu được hợp chất 171 (670mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,59 phút; m/z: 381 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 382,09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,26 - 3,42 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,48 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,32 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 204,47°C.

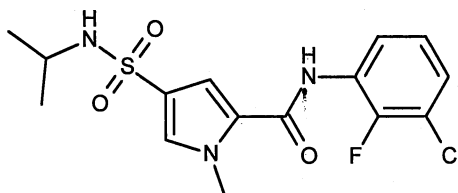
Hợp chất 172: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Axit 4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic (250mg, 1,02mmol) được hòa tan trong CH₃CN (15mL). Triethylamin (0,56mL), 3-clo-2,4-difloanilin (183mg, 1,12mmol) và HATU (463mg, 1,22mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tiếp theo ở 50°C trong 80 giờ và sau đó trong 24 giờ ở 75°C. Dung dịch này được để nguội. Dung môi được làm bay hơi để lại chất dầu màu vàng, chất dầu này được hòa tan trong CH₂Cl₂/MeOH (2mL, 95:5) và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký nhanh trên silic oxit bằng cách sử dụng gradien là EtOAc-heptan 0/100 đến 100/0. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và dung môi được làm bay hơi, để lại chất bột ổn định màu nâu, chất bột này được hòa tan trong hỗn hợp đang sôi chứa diisopropyl ete (3mL) và CH₃CN (0,5mL). Dung dịch này được để nguội trong khi khuấy. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa một lần bằng chính dịch lọc của nó và bằng diisopropyl ete (2mL). Sản phẩm được thu lại dưới dạng chất rắn màu trắng và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 172

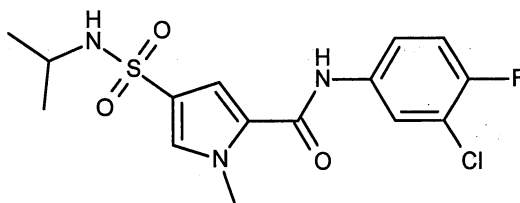
(60mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,98 phút; m/z: 390,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 391,06. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,26 (dd, J=13,4, 6,8 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,25 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 7,48 - 7,59 (m, 2 H), 10,16 (s, 1 H).

Hợp chất 173: N-(3-clo-2-flophenyl)-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



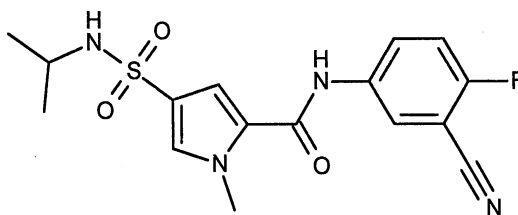
Axit 4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic (0,75g, 3,05mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2mL). HATU (1,27g, 3,35mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. DIPEA (1,31mL, 7,61mmol) được thêm vào sau đó là 3-clo-2-floanilin (0,44g, 3,05mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien rửa giải từ heptan đến EtOAc (100:0 đến 0:100). Các phân đoạn mong muốn được cô trong chân không và phần cặn thu được được làm kết tinh ra khỏi MeOH/nước. Chất kết tủa được thu lại trên màng lọc thủy tinh và được làm khô trong lò chân không ở 55°C trong 24 giờ, thu được hợp chất 173 (477mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,97 phút; m/z: 372,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 373,07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,18 - 7,27 (m, 2 H), 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,44 (ddd, J=8,2, 6,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,50 (ddd, J=8,1, 6,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H).

Hợp chất 174: N-(3-clo-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



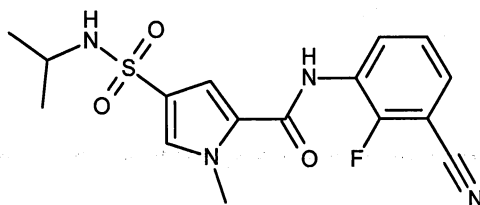
Hợp chất 174 (681mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 173, sử dụng 3-clo-4-floanilin (0,44g, 3,05mmol) thay cho 3-clo-2-floanilin, thu được chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,02 phút; m/z: 372,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 373,07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,20 (br. s., 1 H), 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J=9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 10,22 (br. s., 1 H).

Hợp chất 175: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 175 (576mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 173, sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril (0,41g, 3,05mmol) thay cho 3-clo-2-floanilin, thu được chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,91 phút; m/z: 363,2 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 364,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,18 - 3,29 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,22 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,89 - 8,10 (m, 1 H), 8,15 - 8,27 (m, 1 H), 10,37 (br. s., 1 H).

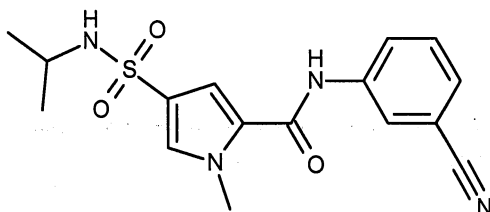
Hợp chất 176: N-(3-xyano-2-flophenyl)-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 176 (294mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 173, sử dụng 3-xyano-2-floanilin (0,41g, 3,05mmol) thay cho 3-clo-2-floanilin, thu được chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,85 phút; m/z: 363,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 364,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

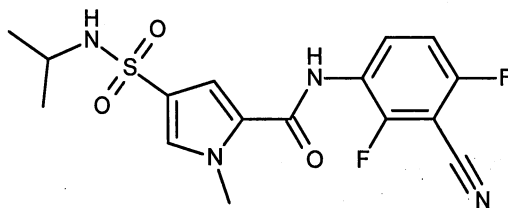
1,03 (d, J=6,4 Hz, 6 H), 3,18 - 3,30 (m, 1 H), 3,79 - 3,97 (m, 3 H), 7,22 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 1 H), 7,83 - 7,98 (m, 1 H), 10,25 (br. s., 1 H).

Hợp chất 177: N-(3-xyanophenyl)-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



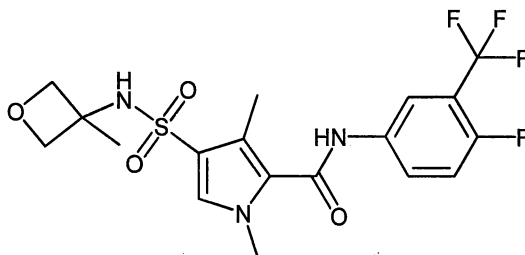
Hợp chất 177 (629mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 173, sử dụng 3-aminobenzonitril (0,36g, 3,05mmol) thay cho 3-clo-2-floanilin, thu được chất bột màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,49 phút; m/z: 345,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 346,11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,21 (br. s., 1 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,48 - 7,61 (m, 3 H), 7,94 - 8,04 (m, 1 H), 8,11 - 8,26 (m, 1 H), 10,34 (br. s., 1 H).

Hợp chất 178: N-(3-xyano-2,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



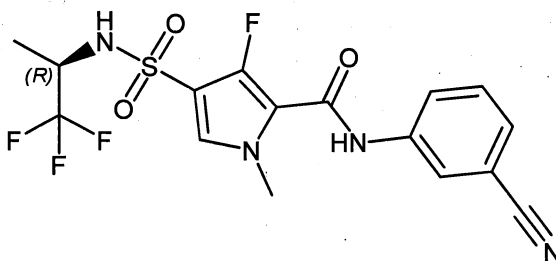
Hợp chất 178 (244mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 173, sử dụng 3-amino-2,6-diflobenzonitril (0,47g, 3,05mmol) thay cho 3-clo-2-floanilin, thu được chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,89 phút; m/z: 381,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 382,09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,22 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,45 (td, J=8,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,94 (td, J=8,9, 6,2 Hz, 1 H), 10,25 (br. s., 1 H).

Hợp chất 179: N-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]-1,3-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 179 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 144, sử dụng 3-metyl-3-oxetanamin (2,29g, 26,3mmol) thay cho (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin trong bước 2, và trong bước 4, axit 1,3-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylic (155mg, 0,54mmol), 4-flo-3-(triflometyl)anilin (0,2g, 1,08mmol) và HATU (0,25g, 0,65mmol) được hòa tan trong DMF (0,72mL) chứa DIPEA (0,23mL, 1,34mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong 42 giờ và được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 10 đến 70%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi để thu được chất dầu màu vàng nhạt. Chất dầu màu vàng này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 40 đến 70%), thu được hợp chất 179 (93mg) dưới dạng chất bột màu trắng, chất bột này được làm khô trong lò chân không ở 50°C. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,97 phút; *m/z*: 448,1 (*M*-H)⁻; khối lượng chính xác: 449,10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,13 (d, *J*=6,4 Hz, 2 H), 4,63 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,52 (t, *J*=9,8 Hz, 1 H), 7,89 - 8,00 (m, 2 H), 8,20 (dd, *J*=6,6, 2,6 Hz, 1 H), 10,42 (br. s., 1 H).

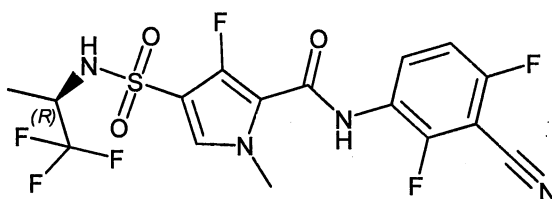
Hợp chất 180: N-(3-xyanophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 180 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 170, sử dụng 3-aminobenzonitril (138mg, 1,16mmol) thay cho 5-amino-2-

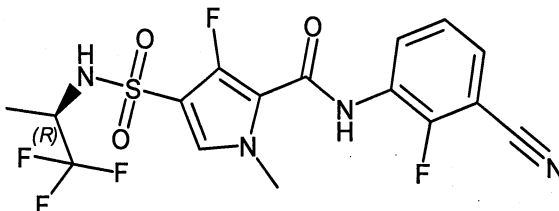
flobenzonitril. Các phân đoạn đi ra từ cột được cô và phần cần được làm kết tinh bằng cách hòa tan trong 10mL metanol ấm sau khi thêm nước. Các tinh thể được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được chất bột màu trắng (121mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,72 phút; m/z : 417,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 418,07. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,05 (m, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 3 H), 7,89 - 7,96 (m, 1 H), 8,14 (d, J=1,1 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 10,40 (s, 1 H).

Hợp chất 181: N-(3-xyano-2,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 181 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 180, sử dụng 3-amino-2,6-diflobenzonitril (143mg, 0,928mmol) thay cho 3-aminobenzonitril, thu được chất bột màu trắng (79mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,77 phút; m/z : 453,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 454,05. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 1 H), 7,59 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,98 - 8,08 (m, 1 H), 8,66 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,06 (s, 1 H).

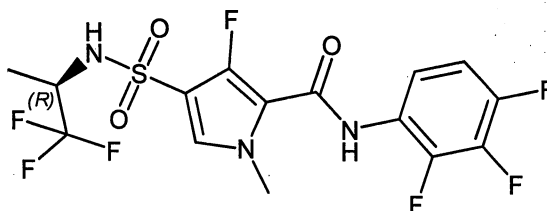
Hợp chất 182: N-(3-xyano-2-flophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 182 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 180, sử dụng 3-amino-2-flobenzonitril (127,5mg, 0,936mmol) thay cho 3-aminobenzonitril, thu được chất bột màu trắng (66mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,78 phút; m/z : 435,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 436,06. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,91 - 4,06 (m, 1 H), 7,43 (t,

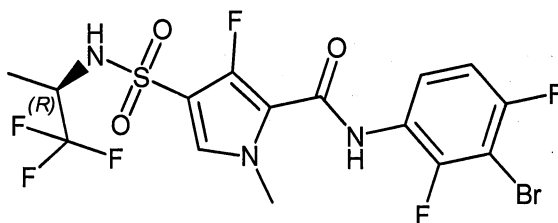
$J=7,7$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 7,78 (ddd, $J=7,8, 5,9, 1,6$ Hz, 1 H), 8,03 (td, $J=8,0, 1,6$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 10,06 (s, 1 H).

Hợp chất 183: 3-flo-1-metyl-4-{[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-N-(2,3,4-triflophenyl)-1H-pyrol-2-carboxamit



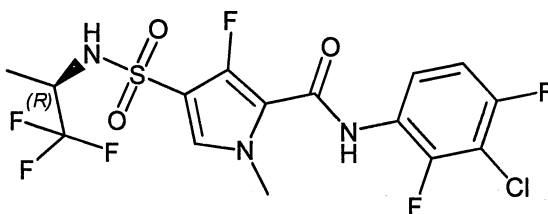
Hợp chất 183 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 180, sử dụng 2,3,4-trifloanilin (136,8mg, 0,911mmol) thay cho 3-aminobenzonitril, thu được chất bột màu trắng (79mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,89 phút; m/z : 446,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 447,05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,56 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,61 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 9,93 (s, 1 H).

Hợp chất 184: N-(3-bromo-2,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-{[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



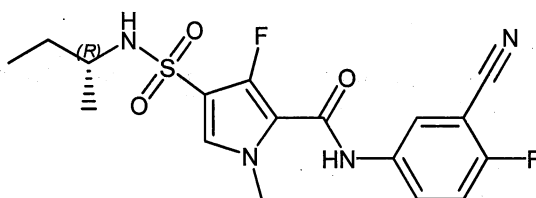
Hợp chất 184 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 180, sử dụng 3-bromo-2,4-difloanilin (194,9mg, 0,937mmol) thay cho 3-aminobenzen, thu được chất bột màu trắng (115mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,98 phút; m/z : 508,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 506,97. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,90 - 4,04 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,56 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 8,61 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 9,86 (s, 1 H).

Hợp chất 185: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-{[(1*R*)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 185 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với 180, sử dụng 3-clo-2,4-difloanilin (150,9mg, 0,923mmol) thay cho 3-aminobenzen, thu được chất bột màu trắng (115mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,97 phút; m/z: 462,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 463,02. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 7,35 (td, J=8,9, 2,0 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,65 (td, J=8,7, 5,8 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 9,88 (s, 1 H).

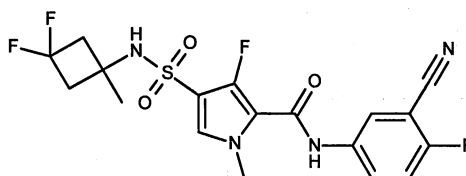
Hợp chất 186: N-(3-xyano-4-flophenyl)-3-flo-1-metyl-4-{[(1R)-1-metylpropyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất trung gian etyl 3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-1-metylpropyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat được tạo ra theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 170, sử dụng axit 5-etoxyacbonyl-4-flo-1-metyl-pyrol-3-sulfonic (541,4mg, 2,155mmol), chuyển hóa nó thành sulphonylclorua tương ứng bằng thionylclorua (làm nóng ở 80°C trong vòng 90 phút) và cho hợp chất này phản ứng với (R)-(-)-2-aminobutan (238,8mg, 3,233mmol), thu được etyl 3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-1-metylpropyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (354mg) dưới dạng chất bột màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,98 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,31 - 1,40 (m, 2 H), 3,01 - 3,18 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,27 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H). Lithi bis(trimetylsilyl)amit trong THF (4,62mL, 4,62mmol) được thêm vào etyl 3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-1-metylpropyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (354mg, 1,156mmol) và 5-amino-2-flo-benzonitril (201,7mg, 1,483mmol) trong THF khô (20mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl (30mL) và được chiết bằng EtOAc (50mL), được pha loãng bằng nước muối (50mL) và được chiết lần nữa bằng EtOAc (50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên

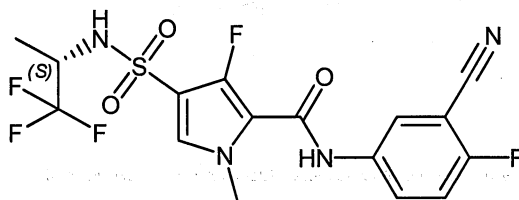
natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn (được hòa tan trong 1mL DMF) được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn rắn được làm kết tinh ra khỏi 50mL metanol ẩm sau khi thêm nước. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm, thu được hợp chất 186 (306mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,83 phút; m/z: 395,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 396,11. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,78 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,01 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,31 - 1,44 (m, 2 H), 3,06 - 3,20 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,47 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,31 (s, 1 H).

Hợp chất 187: N-(3-xyano-4-flophenyl)-4-[(3,3-diflo-1-metylxcyclobutyl)sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 187 (290mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 186, sử dụng 3,3-diflo-1-metyl-xyclobutanamin hydroclorua (509,4mg, 3,232mmol) thay cho (R)-(-)-2-aminobutan, thu được chất bột màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,84 phút; m/z: 443,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 444,09. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42 (s, 3 H), 2,47 - 2,62 (m, 2 H), 2,80 - 2,97 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H).

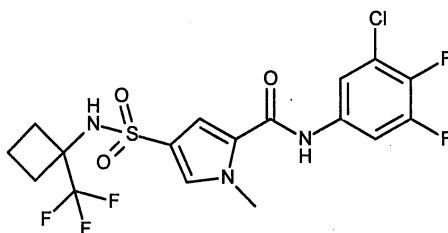
Hợp chất 188: N-(3-xyano-4-flophenyl)-3-flo-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 188 (409mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 186, sử dụng (2S)-1,1,1-triflopropan-2-amin thay cho (R)-(-)-2-

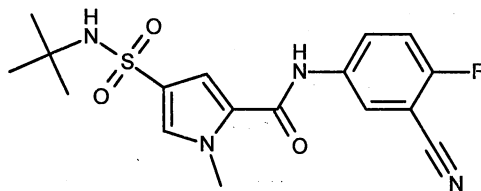
aminobutan, thu được chất bột màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,89 phút; m/z : 435,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 436,06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 - 4,05 (m, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 2 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: đỉnh cực (pic) ở 190,92°C.

Hợp chất 189: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)-xyclobutyl]sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (470,2mg, 0,966mmol), 1-triflometyl)xyclobutan-1-amin (268,7mg, 1,932mmol), DIPEA (0,518mL, 2,99mmol) được hòa tan trong CH₃CN và được đun hồi lưu qua ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (100mL), được rửa bằng HCl 1M, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được chất bột màu be. Chất bột này được tinh chế lại bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, CH₃CN), thu được chất rắn màu trắng, chất rắn này được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 189 (32,9mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,18 phút; m/z : 470,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 471,04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,71 - 1,87 (m, 2 H), 2,24 - 2,36 (m, 2 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 7,37 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,87 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H).

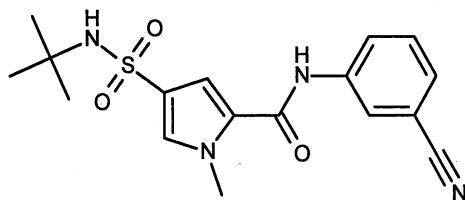
Hợp chất 190: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Metyl 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (5g, 1,04mmol) được hòa tan trong axetonitril (100mL). Diisopropyletylamin (9,06mL, 52,6mmol), sau đó là tert-butylamin (3,23g, 44,2mmol), được thêm vào dung dịch này và hỗn hợp thu được được đun hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong diclometan (250mL) và được rửa bằng HCl (2 x 150mL). Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được chất bột chứa metyl 4-(tert-butylsulfonyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng (6,07g). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,52 phút; m/z: 273,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 274,10. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 (s, 9 H), 3,77 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,00 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1 H), 7,60 (d, J=2,2 Hz, 1 H). Metyl 4-(tert-butylsulfonyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (11,269g, 41,077mmol) được hòa tan trong THF (120mL). Lithi hydroxit (1,476g, 1,5 đương lượng) trong nước cất (16mL) được thêm vào dung dịch này và thu được hỗn hợp đục. Sau đó, MeOH (6mL) được thêm vào và hỗn hợp này trở nên trong suốt. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 18 giờ. Sau đó, nó được cô đến khi còn lại nước và nước cất (30mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được trung hòa bằng lượng axit clohydric chính xác (1M/trong nước/61,6mL, 61,62mmol). Hỗn hợp thu được được chiết bằng 2-metyltetrahydrofuran. Các dịch chiết gộp lại được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm, thu được axit 4-(tert-butylsulfonyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic dưới dạng chất bột màu trắng, chất bột này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho bước tiếp theo (10,62g). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,83 phút; m/z: 258,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 260,08. Hợp chất 190 (2140mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 158, sử dụng 5-amino-2-flobenzonitril (1348mg, 9,604mmol) và axit 4-(tert-butylsulfonyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic và khuấy ở 50°C thay cho nhiệt độ trong phòng, thu được chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,96 phút; m/z: 377,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 378,12. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H) 3,91 (s, 3 H) 7,14 (s,

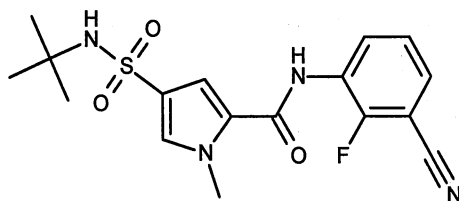
1 H) 7,34 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 2 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,22 (dd, $J=5,83, 2,75$ Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H).

Hợp chất 191: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



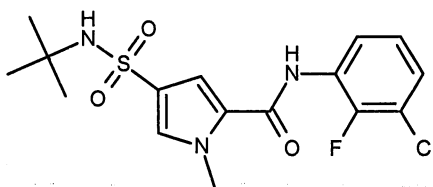
Hợp chất 191 (758mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 190, sử dụng 3-aminobenzonitril (458,4mg, 3,84mmol) thay cho 5-amino-2-flobenzonitril, thu được chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,92 phút; m/z : 359,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 360,13. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (s, 9 H) 3,92 (s, 3 H) 7,13 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 3 H) 7,99 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

Hợp chất 192: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3-xyano-2-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



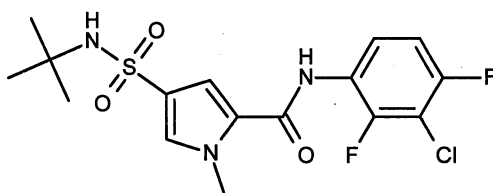
Hợp chất 192 (733mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 190, sử dụng 3-amino-2-flobenzonitril (522,9mg, 3,842mmol) thay cho 5-amino-2-flobenzonitril, thu được chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,90 phút; m/z : 377,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 378,12. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (s, 9 H) 3,89 (s, 3 H) 7,15 (s, 1 H) 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 7,42 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 7,77 (ddd, $J=7,7, 5,9, 1,8$ Hz, 1 H) 7,90 (td, $J=7,90, 1,5$ Hz, 1 H) 10,23 (s, 1 H).

Hợp chất 193: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3-clo-2-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



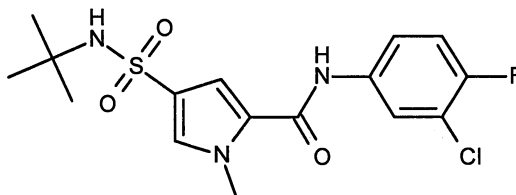
Hợp chất 193 (787mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 190, sử dụng 3-clo-2-floanilin (0,435mL, 3,84mmol), thu được chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,02 phút; m/z: 386,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 387,08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (s, 9 H) 3,89 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,32 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 10,10 (s, 1 H).

Hợp chất 194: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 194 (708mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 190, sử dụng 3-clo-2,4-difloanilin (628,3, 3,84mmol), thu được chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,03 phút; m/z: 404,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 405,07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (s, 9 H) 3,89 (s, 3 H) 7,15 (s, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 10,11 (s, 1 H).

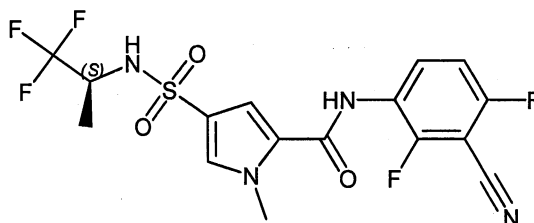
Hợp chất 195: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3-clo-4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 195 (705mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 190, sử dụng 3-clo-4-floanilin (559,2mg, 3,842mmol), thu được chất rắn màu trắng. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,95 phút; m/z: 386,0 (M-H)⁻; khối lượng

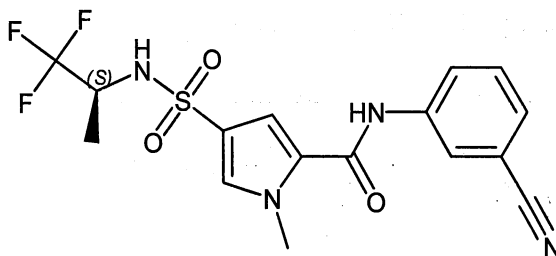
chính xác: 387,08. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 7,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 1 H), 8,02 (dd, $J=6,8$, 2,6 Hz, 1 H), 10,19 (s, 1 H).

Hợp chất 196: N-(3-xyano-2,4-diflophenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



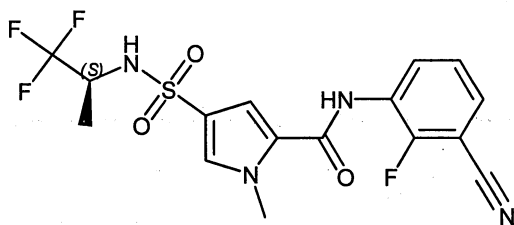
Metyl 1-metyl-4-[[[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (0,7g, 2,23mmol) được hòa tan trong THF (10mL) trong nitơ. 3-amino-2,6-diflobenzonitril (0,45g, 2,9mmol) được thêm vào dung dịch này và hỗn hợp này được làm mát trong bể nước đá trong khi được khuấy trong nitơ. Lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong toluen (6,68mL, 6,68mmol) được thêm theo từng giọt vào hỗn hợp này trong khoảng thời gian là 10 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ trong khi tiếp tục làm mát. Hỗn hợp này được làm dừng bằng amoni clorua bão hòa (25mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3 x 25mL). Các dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong 2mL diclometan và được nạp lên miếng silic oxit khô. Hỗn hợp này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, sử dụng gradien rửa giải từ heptan đến EtOAc (100:0 đến 0:100). Các phân đoạn mong muốn được thu lại và được cô trong chân không, thu được chất bột. Chất bột này được làm tái kết tinh ra khỏi MeOH/nước. Các tinh thể thu được được thu lại trên màng lọc, được rửa bằng nước, sau đó là diisopropylete và được làm khô trong chân không ở 55°C trong 24 giờ, thu được N-(3-xyano-2,4-diflophenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]-sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit (563mg) dưới dạng chất bột. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,75 phút; m/z : 435,0 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 436,06. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,80 - 4,06 (m, 4 H), 7,36 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,51 (m, 1 H), 7,66 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,85 - 8,02 (m, 1 H), 8,54 (br. s, 1 H), 10,14 (br. s, 1 H).

Hợp chất 197: N-(3-xyanophenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]-sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



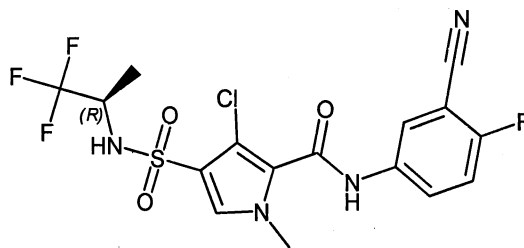
Hợp chất 197 (697,6mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 196, sử dụng 3-aminobenzonitril (342mg, 2,895mmol) thay cho 3-amino-2,6-diflobenzonitril, thu được N-(3-xyanophenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl}pyrol-2-carboxamit dưới dạng chất rắn. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,93 phút; m/z: 399,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 400,08. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 3,93 (s, 4 H) 7,39 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 2 H) 7,65 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 7,99 (dt, J=6,9, 2,3 Hz, 1 H) 8,20 (br. s, 1 H) 8,17 - 8,20 (m, 1 H) 10,35 (br. s., 1 H).

Hợp chất 198: N-(3-xyano-2-flophenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 198 (691mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 196, sử dụng 3-amino-2-flo-benzonitril (394mg, 2,895mmol) thay cho 3-amino-2,6-diflobenzonitril, thu được dưới dạng chất rắn. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,91 phút; m/z: 417,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 418,07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 - 1,18 (m, 3 H), 3,84 - 4,03 (m, 4 H), 7,38 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,42 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,77 (ddd, J=7,6, 6,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,91 (td, J=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,99 - 9,14 (m, 1 H), 10,26 (br. s., 1 H).

Hợp chất 199: 3-clo-N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Natri hydrua (3,46g, 90,2mmol, 60% phân tán trong dầu) được thêm theo từng phần, trong khoảng thời gian là 10 phút, vào dung dịch chứa methyl 3-clo-1H-pyrrol-2-carboxylat (12g, 75,2mmol), iodometan (12,8g, 90,2mmol) và DMF (120mL) ở 0°C trong nitơ trong bể nước đá. Bể nước đá này được lấy ra và hỗn hợp phản ứng này được khuấy 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric trong nước (15,04mL, 1M) và được cô. Phần cặn được hòa tan trong nước (100mL)/etyl axetat (300mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô. Phần cặn được hòa tan trong axetonitril (150mL), được rửa bằng heptan (100mL) và được cô ở 70°C, thu được methyl 3-clo-1-metyl-pyrrol-2-carboxylat (12,0g) dưới dạng chất lỏng màu vàng, chất lỏng này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. ¹H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ ppm 3,87 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 6,13 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 6,69 (d, J=2,9 Hz, 1 H). Metyl 3-clo-1-metyl-pyrrol-2-carboxylat (5,0g, 25,1mmol) được thêm theo từng giọt vào axit closulfonic (11mL) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được để khuấy 2 giờ. Hỗn hợp thu được được thêm theo từng giọt vào hỗn hợp nước-nước đá được khuấy và được kiểm soát nhiệt độ (200mL), giữ nhiệt độ thấp hơn 5°C. Chất kết tủa màu trắng được tạo ra. Huyền phù nước thu được được chiết bằng diclometan (3 x 100mL). Các dịch chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được methyl 3-clo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrrol-2-carboxylat (5,56g) dưới dạng chất bột màu xanh lá cây nhạt, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. ¹H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ ppm 3,94 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 7,46 (s, 1 H). Metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrrol-2-carboxylat (1,5g, 5,51mmol) được hòa tan trong axetonitril (10mL) trong ống dùng trong lò vi sóng. DIPEA (1,42mL, 0,75g/mL, 8,27mmol), sau đó là (R)-1,1,1-triflo-2-propylamin (0,94g, 8,27mmol) và chất đã sàng qua rây phân tử, được thêm vào dung dịch này và ống được đóng kín và hỗn hợp thu được được làm nóng ở 80°C trong 30 phút bằng cách chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được cô và chất dầu dính màu nâu thu được được hòa tan trong diclometan

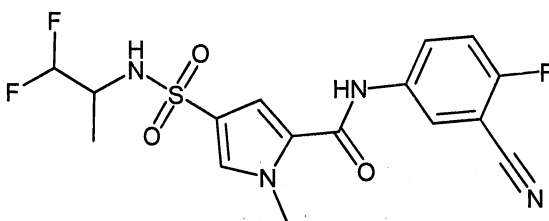
(50mL) và được rửa bằng HCl (1N, 2 x 10mL) và nước muối (5mL) và được làm khô trên natri sulphat. Các chất rắn được lọc ra và dịch lọc được cô trong chân không, thu được chất dầu màu nâu. Chất dầu màu nâu này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được metyl 3-clo-1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (660mg) dưới dạng chất bột màu trắng, chất bột này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,88 phút; m/z: 347 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 348,02. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,89 - 4,02 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,51 (d, J=8,8 Hz, 1 H). Metyl 3-clo-1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (660mg, 1,89mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (332mg, 2,37mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khô (30mL) trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và lithi bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (5,46mL, 5,46mmol, 1M) được thêm vào trong khoảng thời gian là 2 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 phút trong khi tiếp tục làm mát. Hỗn hợp này được làm dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (15mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không để thu được chất bột màu đỏ. Phần cặn thu được được tán mịn trong hỗn hợp đang hồi lưu chứa CH₂Cl₂/EtOAc/metanol (10/5/5mL). Các chất rắn được lọc để thu được chất bột màu hồng đậm, chất bột này được làm tái kết tinh ra khỏi metanol/nước (7/0,5mL) để thu được hợp chất 199 dưới dạng chất bột (325mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,99 phút; m/z: 451,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 452,03. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,91 - 4,05 (m, 1 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,68 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 190,1°C.

Quy trình thay thế để tổng hợp metyl 3-clo-1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat

Metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1g, 3,68mmol) được hòa tan trong axetonitril nóng (5mL), chất đã sàng qua rây phân tử (khoảng 100mg) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy. (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin (623mg,

5,51mmol) được hòa tan trong axetonitril (5mL) trong bình riêng biệt, chất đã sàng qua rây phân tử (khoảng 100mg) được thêm vào. Huyền phù này được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó NaHCO_3 (926mg, 11,0mmol) được thêm vào. Bình này được đóng lại và được khuấy qua đêm ở 80°C . Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc, thu được methyl 3-clo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1,04g) dưới dạng chất bột màu trắng.

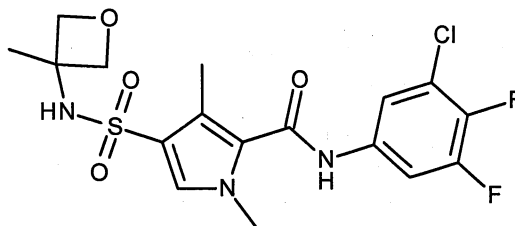
Hợp chất 200: N-(3-xyano-4-flophenyl)-4-{[2,2-diflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



5-amino-2-flo-benzonitril (5,62g, 41,3mmol) được thêm vào dung dịch chứa 4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-cacbonyl clorua (được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất 3) (10g, 41,3mmol), toluen (300mL) ở điểm hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu 4 giờ và được lọc khi vẫn còn ấm. Dịch lọc được cô đến khi khô để thu được chất bột màu vàng, chất bột này được làm khô qua ngày cuối tuần trong chân không. Chất bột màu vàng này được tán mịn trong etyl axetat ấm (50mL) và được lọc và được rửa bằng diclometan. Dịch lọc được cô đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được 5-[(3-xyano-4-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (5,05g) dưới dạng chất bột màu trắng nhạt. 5-[(3-xyano-4-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (1,00g, 2,93mmol) được hòa tan trong dung dịch chứa 1,1-diflopropan-2-amin (417mg, 4,39mmol, được tổng hợp theo đơn quốc tế PCT số 2012049277) trong THF (17mL) đã được làm khô trên chất đã sàng qua rây phân tử và được khuấy ở 60°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và dịch lọc được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 10 đến 70%) để thu được hợp chất thô 200 dưới dạng chất bột màu trắng. Hợp chất 200 được tinh chế bằng kỹ thuật SFC điều chế (pha tĩnh: Chiralpak Diacel AD 20 x 250mm, pha động: CO_2 , metanol với 0,2% iPrNH_2), các phân đoạn mong muốn được thu lại, được làm bay hơi, được hòa tan trong metanol và được làm

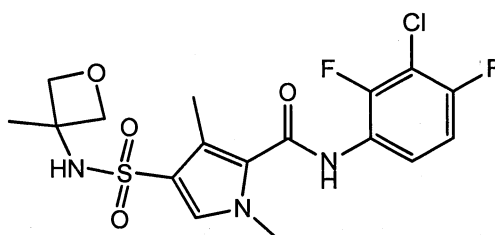
bay hơi lần nữa, thu được hợp chất 200a (192mg) dưới dạng chất bột màu trắng, phương pháp A: thời gian lưu: 1,67 phút; m/z: 399,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 400,08; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 5,90 (td, J=56,1, 2,6 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H), và hợp chất 200b (190mg) dưới dạng chất bột màu trắng, phương pháp A: thời gian lưu: 1,67 phút; m/z: 399,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 400,08; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,42 - 3,57 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 5,90 (td, J=56,1, 2,6 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,77 (br. s., 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H), 10,37 (br. s., 1 H).

Hợp chất 201: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1,3-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



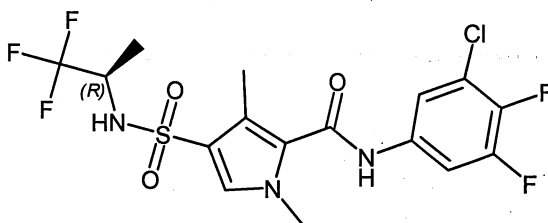
Hợp chất 201 (69mg) dưới dạng chất bột màu trắng được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 179, sử dụng 3-clo-4,5-diflo-anilin (0,18g, 1,08mmol) thay cho 4-flo-3-(triflometyl)anilin. Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 92 giờ. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,98 phút; m/z: 432,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 433,07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,12 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 2 H), 7,93 (br. s., 1 H), 10,40 (br. s., 1 H).

Hợp chất 243: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1,3-dimetyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



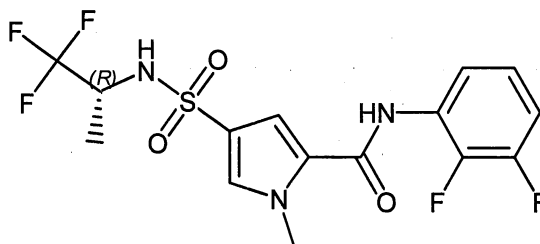
Axit 1,3-dimetyl-4-(N-(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl)-1H-pyrol-2-carboxylic (500mg, 1,73mmol), 3-clo-2,4-difloanilin (0,57g, 3,47mmol) và HATU (0,88g, 2,31mmol) được hòa tan trong DMF (2mL) chứa DIPEA (0,69mL, 3,98mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 65°C trong 28 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 10 đến 70%). Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi để thu được chất dầu màu nâu nhạt, chất dầu này hóa rắn khi để yên. Chất rắn được làm tái kết tinh ra khỏi ethanol (5mL) để thu được chất rắn màu trắng, chất rắn này được lọc và được rửa bằng ethanol (1mL). Chất rắn màu trắng được làm khô qua đêm trong chân không, thu được hợp chất 243 (318mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,73 phút; m/z: 432,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 433,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,52 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,11 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,35 (td, J=9,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,67 (td, J=8,7, 5,8 Hz, 1 H), 7,91 (br. s., 1 H), 10,03 (br. s., 1 H).

Hợp chất 202: N-(3-clo-4,5-diflophenyl)-1,3-dimetyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



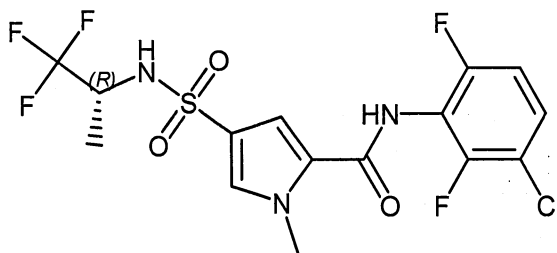
Hợp chất 202 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 144. Trong bước 4, axit 1,3-dimetyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (260mg, 0,83mmol) được sử dụng và 3-clo-4,5-diflo-anilin (0,27g, 1,65mmol) thay cho 3,4-difloanilin được sử dụng. Phản ứng này được thực hiện ở 50°C trong 92 giờ. Các phân đoạn mong muốn được gộp lại và được làm bay hơi để thu được chất bột đã được làm tái kết tinh ra khỏi CH₂Cl₂. Các tinh thể màu trắng được lọc và được rửa bằng CH₂Cl₂ và được làm khô qua đêm trong lò chân không ở 50°C để thu được chất rắn màu trắng (170mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,12 phút; m/z: 458,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 459,04. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,78 - 3,90 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,66 - 7,84 (m, 2 H), 8,18 (br. s., 1 H), 10,39 (s, 1 H).

Hợp chất 203: N-(2,3-diflophenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



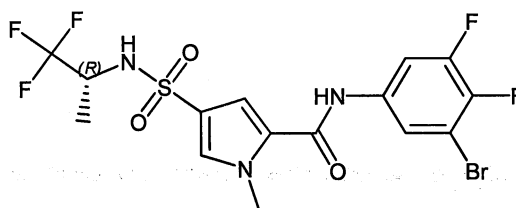
Metyl 1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (0,9g, 2,86mmol), THF khan (40mL) và 2,3-difloanilin (490mg, 3,72mmol) được cho vào bình đáy tròn loại 100mL có trang bị thanh khuấy từ. Bình này được bịt kín và được đặt vào trong bể nước-nước đá và LHMDs (8,6mL dung dịch 1M trong THF/etylbenzen) được thêm vào bình một cách từ từ bằng bơm tiêm (tốc độ xấp xỉ là 2mL/phút). Thấy được sự chuyển hóa thành sản phẩm sau 30 phút ở 0°C. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào để làm dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100mL) và hỗn hợp này được chia tách bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô (magie sulfat), các chất rắn được lấy ra bằng cách lọc và các dung môi của dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế một phần bằng kỹ thuật sắc ký cột silic oxit, sử dụng gradien từ heptan đến etylaxetat. Dung môi của các phân đoạn tốt nhất được loại bỏ dưới áp suất giảm và hợp chất được làm tái kết tinh ra khỏi ete/heptan để thu được hợp chất 203 dưới dạng chất rắn màu trắng (395mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,75 phút; m/z: 410,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 411,07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,85 - 4,00 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,16 - 7,40 (m, 4 H), 7,65 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 10,15 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 157,94°C.

Hợp chất 204: N-(3-clo-2,6-diflophenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



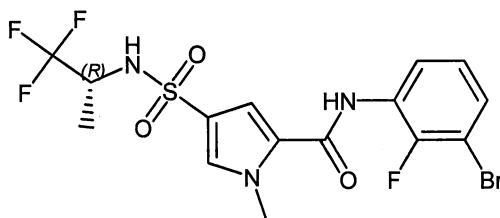
Hợp chất 204 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 203, sử dụng 3-clo-2,6-diflo-anilin (627,7mg, 3,72mmol) và sản phẩm thô được làm tái kết tinh trong diisopropyl ete/heptan để thu được chất rắn màu trắng (423mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 1,79 phút; m/z: 444,0 (M-H)-; khối lượng chính xác: 445,03. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,12 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,84 - 4,01 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 (t, J=8,8 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,21 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 10,17 (s, 1 H).

Hợp chất 205: N-(3-bromo-4,5-diflophenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



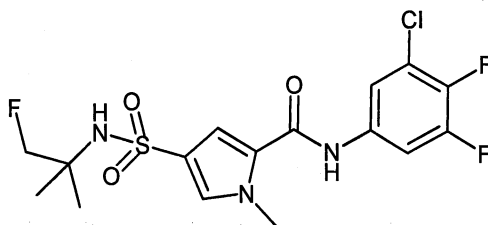
Hợp chất 205 (893mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 158, sử dụng 3-bromo-4,5-difloanilin (970mg, 4,663mmol) thay cho 3-aminobenzonitril và khuấy ở 60°C trong vòng 18 giờ. Phần cặn thu được được làm ẩm với CH_2Cl_2 /heptan và chất rắn màu trắng được thu lại bằng cách lọc. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,79 phút; m/z: 489,9 (M-H)-; khối lượng chính xác: 488,98. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,84 - 3,99 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,80 - 7,93 (m, 2 H), 8,19 (br. s., 1 H), 10,30 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 196,72°C.

Hợp chất 206: N-(3-bromo-2-flophenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 206 (637mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 158, sử dụng 3-bromo-2-fluorophenyl (886mg, 4,663mmol) thay cho 3-aminobenzonitril và khuấy ở 60°C trong vòng 18 giờ. Phần cặn được làm ẩm với heptan, 1 giọt EtOAc được thêm vào, kết tủa xuất hiện. Chất rắn màu trắng được lọc ra và được làm khô trong chân không. Phương pháp A: thời gian lưu: 1,88 phút; m/z: 470,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 470,99. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,85 - 4,00 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,18 (td, J=8,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 7,65 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,17 (br. s., 1 H), 10,11 (br. s., 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 216,73°C.

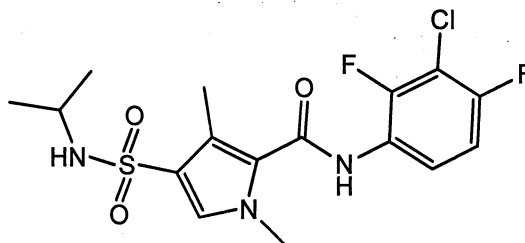
Hợp chất 207: N-(3-clo-4,5-diflo-phenyl)-4-[(2S)-2-(1,1-dimethyl-ethyl)sulfamoyl]-1-metyl-pyrrol-2-carboxamit



5-[(3-clo-4,5-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrrol-3-sulfonyl clorua (212,7mg, 0,437mmol) [112433-52-0], 1-flo-2-metyl-propan-2-amin hydroclorua (69,7mg, 0,546mmol) và Et₃N (0,152mL, 1,09mmol) được hòa tan trong CH₃CN (35,4mL, 678,73mmol) được khuấy qua đêm và được cô. Phần cặn được hòa tan trong DMF (2mL) và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô. Phần cặn được làm kết tinh ra khỏi metanol (10mL) sau khi thêm nước. Các tinh thể màu trắng nhạt được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 207 (93mg). Phương pháp A: thời gian lưu: 2,02 phút; m/z: 422,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 423,06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, J=1,8

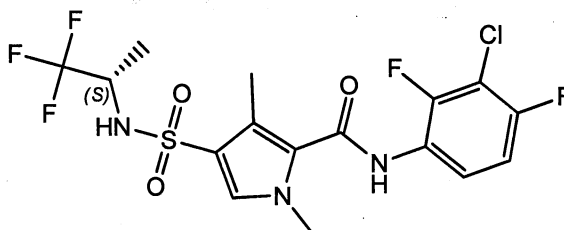
Hz, 6 H), 3,91 (s, 3 H), 4,23 (d, $J=1,0$ Hz, 2 H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,58 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 10,29 (s, 1 H).

Hợp chất 208: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1,3-dimetyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



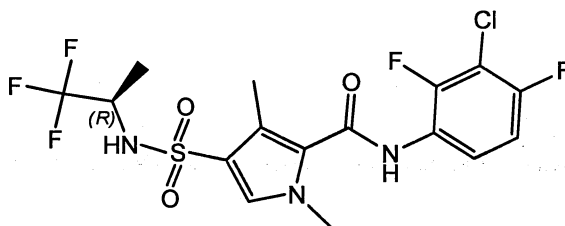
Hợp chất 208 được điều chế từ etyl 4-[tert-butoxycarbonyl(isopropyl)sulfamoyl]-1,3-dimetyl-pyrol-2-carboxylat và 3-clo-2,4-difloanilin bằng cách sử dụng LiHMDS trong THF, sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ Boc bằng cách xử lý bằng HCl trong iPrOH/CH₂Cl₂, thu được hợp chất 208 (266mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,02 phút; m/z : 404,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 405,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,14 - 3,25 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 7,20 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,35 (td, $J=9,0, 2,1$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,66 (td, $J=8,7, 5,8$ Hz, 1 H), 9,99 (s, 1 H).

Hợp chất 209: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1,3-dimetyl-4-[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



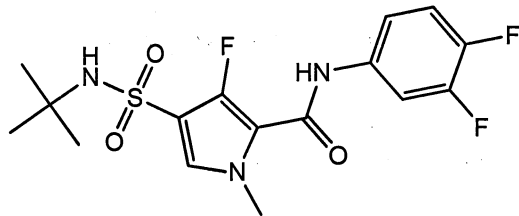
Hợp chất 209 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 146, sử dụng 3-clo-2,4-difloanilin thay cho 3,4-difloanilin. Hợp chất 209 được làm tái kết tinh ra khỏi EtOH, thu được chất bột màu trắng (211mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,97 phút; m/z : 458,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 459,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,76 - 3,90 (m, 1 H), 7,36 (td, $J=9,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,66 (td, $J=8,7, 5,8$ Hz, 1 H), 8,16 (br. d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

Hợp chất 210: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1,3-dimetyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



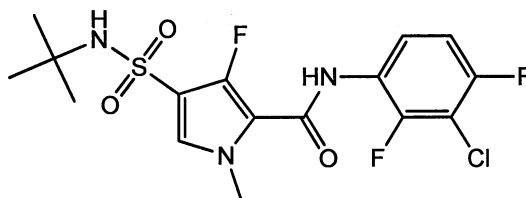
Hợp chất 210 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 144, sử dụng 3-clo-2,4-difloanilin thay cho 3,4-difloanilin. Chất rắn thu được được làm tái kết tinh ra khỏi ethanol (5mL) để thu được hợp chất 210 (206mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,97 phút; m/z: 458,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 459,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,76 - 3,89 (m, 1 H), 7,36 (td, J=9,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,66 (td, J=8,7, 5,7 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

Hợp chất 211: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



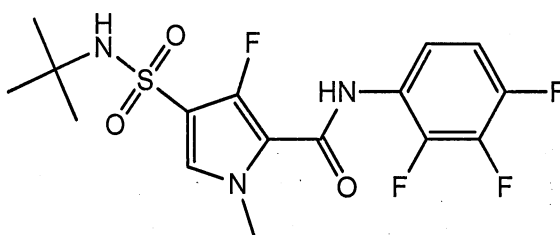
Hợp chất 211 (516mg, các tinh thể màu trắng) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 214, sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,96 phút; m/z: 388,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 389,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (s, 9 H), 3,79 (s, 3 H), 7,35 - 7,48 (m, 4 H), 7,77 - 7,86 (m, 1 H), 10,19 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở: 184,9°C.

Hợp chất 212: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



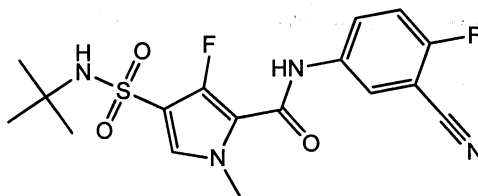
Hợp chất 212 (396mg, các tinh thể màu trắng) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 214, sử dụng 3-clo-2,4-diflo-anilin thay cho 5-amino-2-flo-benzonitril. Phương pháp D: thời gian lưu: 2,05 phút; m/z: 422,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 423,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (s, 9 H), 3,80 (s, 3 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,45 - 7,50 (m, 2 H), 7,60 - 7,70 (m, 1 H), 9,80 (br. s., 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở: 230,3°C.

Hợp chất 213: 4-(tert-butylsulfamoyl)-3-flo-1-metyl-N-(2,3,4-triflophenyl)-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 213 (25mg, các tinh thể màu trắng) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 214, sử dụng 2,3,4-trifloanilin thay cho 5-amino-2-flo-benzonitril. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,97 phút; m/z: 406,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 407,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (s, 9 H), 3,80 (s, 3 H), 7,27 - 7,39 (m, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 3 H), 9,85 (br. s., 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở: 223,3°C.

Hợp chất 214: 4-(tert-butylsulfamoyl)-N-(3-cyano-4-flophenyl)-3-flo-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit

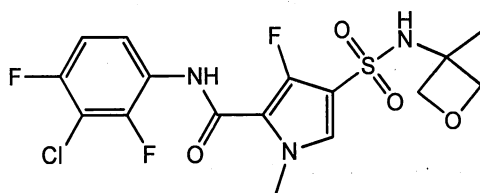


Hỗn hợp chứa etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột với 10 đến 50% EtOAc trong heptan, 1,50g, 5,6mmol), tert-butylamin (934mg, 12,8mmol) và axetonitril (75mL) được khuấy 2 giờ và sau đó được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (150mL), được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô, thu được etyl 4-(tert-butylsulfamoyl)-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,65g) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 1,28 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,27 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,51 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,79 phút; m/z : 305,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 306,1. Hỗn hợp chứa ethyl 4-(tert-butylsulfamoyl)-3-fluor-1-methyl-pyrrol-2-carboxylat (1,65g, 5,4mmol), lithi hydroxit (386 mg, 16,1mmol), THF (20mL) và nước (5mL) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn thu được được hòa tan trong nước (50mL) và được trung hòa bằng HCl (1M trong H₂O). Các tinh thể màu trắng tạo thành được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C trong vòng 4 giờ, thu được axit 4-(tert-butylsulfamoyl)-3-fluor-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic (1,1g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (s, 9 H), 3,81 (s, 3 H), 7,42 (s, 1 H), 7,46 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 13,02 (br. s, 1 H). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,43 phút; m/z : 277,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 278,1.

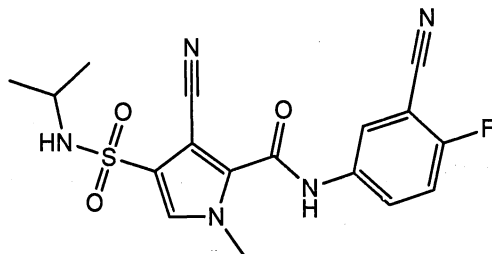
Axit 4-(tert-butylsulfamoyl)-3-fluor-1-methyl-pyrrol-2-carboxylic (100mg, 0,359mmol), HATU (170,781mg, 0,449mmol), Et₃N (0,15mL, 0,728g/mL, 1,078mmol), 5-amino-2-fluor-benzonitril (97,8mg, 0,72mmol) trong DMF (1mL) được khuấy qua đêm ở 65°C. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và ở dạng nguyên trạng, được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột silicagel (120g), sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn thu được được hòa tan trong metanol ấm (10mL). Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 214 (94mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,87 phút; m/z : 395,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 396,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (s, 9 H), 3,80 (s, 3 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,92 - 8,00 (m, 1 H), 8,17 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 10,29 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở: 198,3°C.

Hợp chất 215: N-(3-chloro-2,4-difluorophenyl)-3-fluor-1-methyl-4-[(3-methyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrrol-2-carboxamid



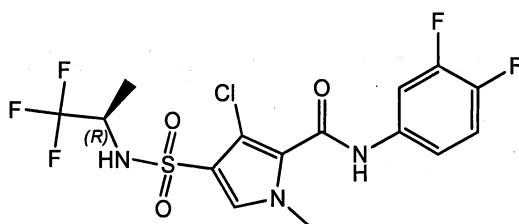
Hợp chất 215 (94mg, chất rắn màu trắng) được điều chế từ 3-clo-2,4-diflo-anilin và axit 3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxtan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic theo cách tương tự như được mô tả đối với quy trình tổng hợp hợp chất 214 từ axit 5-amino-2-flo-benzonitril và 4-(tert-butylsulfamoyl)-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylic. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,80 phút; m/z: 436,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 437,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,18 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,65 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,35 (td, J=9,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,64 (td, J=8,7, 5,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H).

Hợp chất 216: 3-xyano-N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



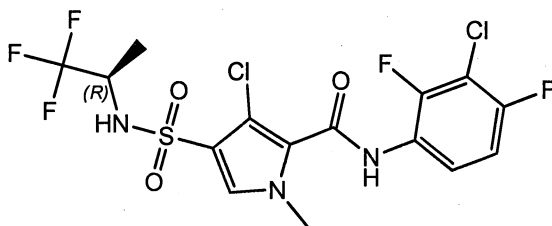
Hợp chất 171 (60mg, 0,16mmol) và kali xyanua (102mg, 1,6mmol) được hòa tan trong axetonitril (2mL, 38,3mmol) và được làm nóng ở 130°C trong 8,5 giờ bằng cách chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, decalit được thêm vào dịch lọc và huyền phù này được làm bay hơi đến khi khô. Chất rắn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 10 đến 100%) để thu được hợp chất 216 dưới dạng chất bột màu vàng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,90 phút; m/z: 388,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 389,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,4 Hz, 6 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 7,58 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,94 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 11,15 (br. s., 1 H).

Hợp chất 217: 3-clo-N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl-1H-pyrol-2-carboxamit



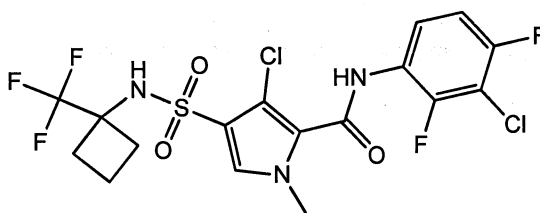
Metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (4g, 14,7mmol) được phân phối trong axetonitril (20mL), (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin (2493mg, 22,1mmol), bazơ Hunig (3,8mL, 22,1mmol) và chất đã sàng qua rây phân tử (100mg) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc, thu được metyl 3-clo-1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1,76g) dưới dạng chất bột màu trắng. Metyl 3-clo-1-metyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (590mg, 1,69mmol) và 3,4-difloanilin (286mg, 2,2mmol) được hòa tan trong THF (10mL) và được làm lạnh đến 0°C. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF), 5,08mL, 1M, 5,08mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để giữ ở mức +/-5mL. Phần cặn được chia tách giữa CH₂Cl₂ và nước. Lớp nước được trung hòa bằng axit clohydric trong nước (1M) để tạo ra chất kết tủa màu trắng. Các chất rắn màu trắng này được lọc và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được nạp lên ống silicagel và gradien từ heptan đến EtOAc được áp dụng. Các phân đoạn mong muốn được làm bay hơi để giữ ở mức +/-50mL. Chất kết tủa màu trắng được tạo ra. Chất rắn màu trắng này được lọc và được rửa bằng heptan để thu được phân đoạn rắn thứ hai. Hai chất rắn này được gộp lại và được làm tái kết tinh ra khỏi metanol (5mL) để thu được hợp chất 217 (255mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Dịch lọc được cô đến khi khô và được làm tái kết tinh ra khỏi etyl axetat (6mL), heptan (20mL) để tiếp tục thu được hợp chất 217 (185mg) dưới dạng chất bột màu trắng, chất bột này được làm khô trong chân không. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,06 phút; m/z: 444,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 445,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,89 - 4,06 (m, 1 H), 7,38 - 7,50 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 1 H), 8,49 (br. s., 1 H), 10,56 (br. s., 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở: 203,9°C (EtOAc/heptan).

Hợp chất 218: 3-clo-N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[[1-(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 218 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với quy trình tổng hợp hợp chất 217, sử dụng 3-clo-2,4-diflo-anilin thay cho 3,4-difloanilin. Sau khi chia tách giữa CH_2Cl_2 và nước, lớp nước được trung hòa bằng axit clohydric trong nước (1M) để tạo ra chất kết tủa màu trắng. Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50mL) và EtOAc (2 x 150mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối và được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đến khi khô. Chất bột màu nâu thu được được làm tái kết tinh ra khỏi etyl axetat (20mL), thu được hợp chất 218 (576mg) dưới dạng chất bột, chất bột này được làm khô trong chân không. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,13 phút; m/z: 478,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 479,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,90 - 4,05 (m, 1 H), 7,37 (td, J=9,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 1 H), 8,50 (br. s., 1 H), 10,24 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 213,0°C.

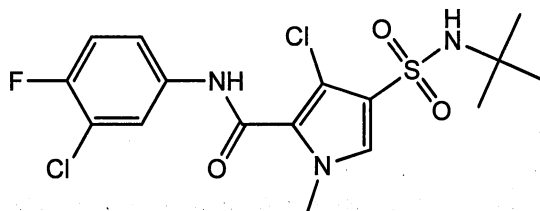
Hợp chất 219: 3-clo-N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1-metyl-4-[[1-(triflo-metyl)xyclobutyl]sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 219 (136mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với quy trình tổng hợp hợp chất 221, sử dụng 3-clo-2,4-diflo-anilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,75 - 1,87 (m, 2 H), 2,24 - 2,35 (m, 2 H), 2,41 - 2,47 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 7,37 (td, J=9,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 8,60 (br. s., 1 H), 10,22 (s, 1 H). Phương pháp D: thời gian

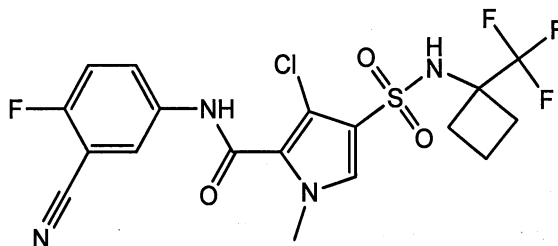
lưu: 2,14 phút; m/z : 504,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 505,0. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 237,3°C.

Hợp chất 220: 4-(tert-butylsulfamoyl)-3-clo-N-(3-clo-4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 220 (614mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với quy trình tổng hợp hợp chất 226, sử dụng 3-clo-4-flo-anilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril. Phương pháp D: thời gian lưu: 2,07 phút; m/z : 420,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 421,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 3,76 (s, 3 H), 7,34 (s, 1 H), 7,42 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,98 (dd, J=6,7, 2,5 Hz, 1 H), 10,48 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 195,9°C.

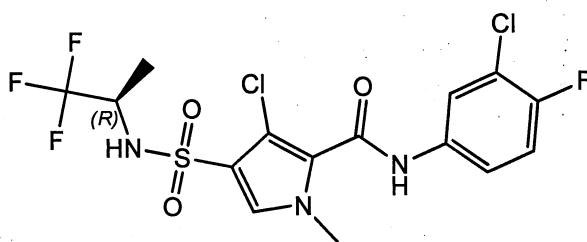
Hợp chất 221: 3-clo-N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[1-(triflo-metyl)xylobutyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (2000mg, 7,35mmol) được phân phối trong axetonitril (15mL) trong ống dùng trong lò vi sóng, 1-(triflo-metyl)xylobutan-1-amin (1,53 mg, 11,0mmol) và bazơ Hunig (1,9mL, 11,03mmol) được thêm vào và ống này được bịt kín và được làm nóng ở 85°C trong 8 giờ. Các chất rắn được lọc ra và dịch lọc được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế trên silicagel, sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc, thu được metyl 3-clo-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)xylobutyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat dưới dạng chất bột màu trắng nhạt (382mg). Metyl 3-clo-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)xylobutyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (150mg, 0,4mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (0,52mmol) được hòa tan

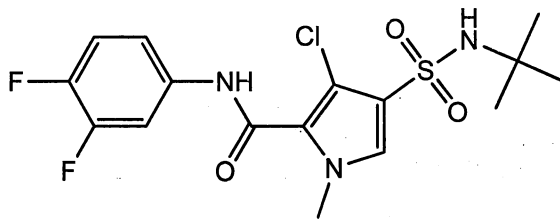
trong THF khô và được làm lạnh đến 0°C. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,24mL, 1M trong THF, 1,24mmol) được thêm theo từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, lithi bis(trimetylsilyl)amit (0,5mL, 1M trong THF, 0,5mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong một giờ nữa. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silicagel, sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc. Các phân đoạn thu được được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được làm kết tinh ra khỏi hỗn hợp heptan/EtOAc, thu được hợp chất 221 (91mg) dưới dạng chất bột màu trắng nhạt. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,95 phút; m/z: 477,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 478,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,75 - 1,88 (m, 2 H), 2,25 - 2,37 (m, 2 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,99 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 10,67 (s, 1 H).

Hợp chất 222: 3-clo-N-(3-clo-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



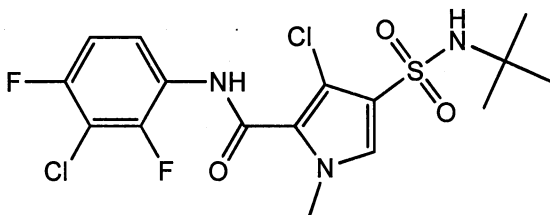
Hợp chất 222 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với quy trình tổng hợp hợp chất 217, sử dụng 3-clo-4-flo-anilin thay cho 3,4-difloanilin. Sau khi chia tách giữa CH₂Cl₂ và nước, lớp nước được trung hòa bằng axit clohydric trong nước (1M) để tạo ra chất kết tủa màu trắng. Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (4 x 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối và được làm khô (Na₂SO₄) và được cô để giữ (15mL). Chất rắn màu trắng được lọc và được rửa bằng heptan để thu được hợp chất 222 (632mg) dưới dạng chất bột màu trắng nhạt. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,12 phút; m/z: 460,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 461,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,92-4,04 (m, 1 H), 7,43 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 7,63 (ddd, J=9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,99 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,14 (br. s., 1 H), 10,56 (br. s., 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 218,8°C.

Hợp chất 223: 4-(tert-butylsulfamoyl)-3-clo-N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



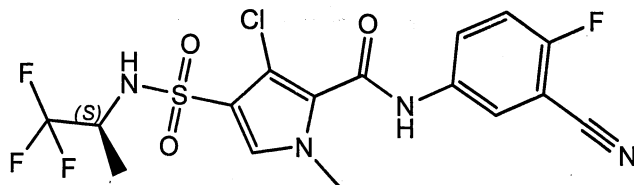
Hợp chất 223 (579mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với quy trình tổng hợp hợp chất 226, sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 3,76 (s, 3 H), 7,34 (s, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 1 H), 10,50 (Br. s., 1 H). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,99 phút; m/z : 404,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 405,1.

Hợp chất 224: 4-(tert-butylsulfamoyl)-3-clo-N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



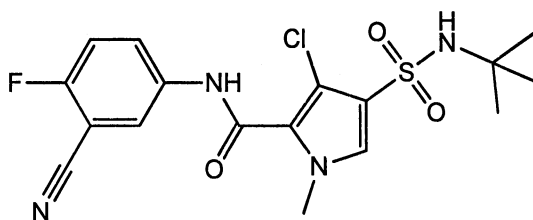
Hợp chất 224 (405mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với quy trình tổng hợp hợp chất 226, sử dụng 3-clo-2,4-difloanilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,16 phút; m/z : 438,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 439,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 3,78 (s, 3 H), 7,31 - 7,40 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 10,16 (br. s., 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 241,6°C.

Hợp chất 225: 3-clo-N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 225 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 199, sử dụng (*S*)-1,1,1-triflo-2-propylamin thay cho (*R*)-1,1,1-triflo-2-propylamin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,86 phút; m/z : 451,0 ($M-H$); khối lượng chính xác: 452,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,92 - 4,05 (m, 1 H), 7,56 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,98 (ddd, $J=9,1, 4,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 8,51 (br. s., 1 H), 10,67 (s, 1 H).

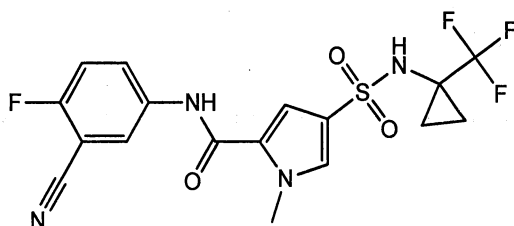
Hợp chất 226: 4-(*tert*-butylsulfamoyl)-3-clo-N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (4g, 14,7mmol) được phân phối trong axetonitril (25mL) và *tert*-butylamin (4388mg, 58,8mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn được lọc ra và dịch lọc được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit, sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc, thu được metyl 4-(*tert*-butylsulfamoyl)-3-clo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (3,57g) dưới dạng chất bột màu trắng sau khi tán mịn trong CH_2Cl_2 và diisopropylete. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 (s, 9 H), 3,82 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 7,35 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H). Metyl 4-(*tert*-butylsulfamoyl)-3-clo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (500mg, 1,619mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (295,4mg, 2,11mmol) được hòa tan trong THF (10mL) và được làm lạnh đến $0^\circ C$. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (5mL, 1M trong toluen, 5mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Lithi bis(trimetylsilyl)amit bổ sung (1mL, 1M trong THF, 1mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút nữa. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được chia tách giữa CH_2Cl_2 và nước. Lớp hữu cơ được nạp lên ống silic oxit và gradien từ heptan đến EtOAc được áp dụng. Các phân đoạn mong muốn được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được làm kết tinh ra khỏi hỗn hợp EtOAc/heptan. Chất kết tủa được lọc ra, được tán mịn với diisopropylete và được làm khô, thu được hợp chất 226 (513mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,01 phút; m/z : 411,2 ($M-H$); khối lượng chính xác: 412,1. 1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 3,77 (s, 3 H), 7,36 (s, 1 H), 7,55 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,99 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 10,61 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 207,0°C.

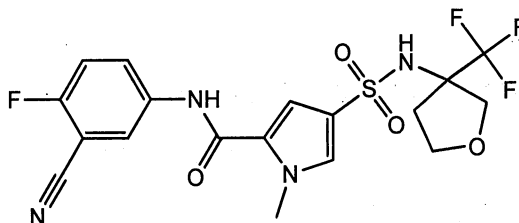
Hợp chất 227: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[1-(triflometyl)xyclopropyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



5-[(3-xyano-4-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (600mg, 1,76mmol) được trộn với 1-triflometyl-1-xyclopropylamin (329mg, 2,63mmol), axetonitril (10mL), chất đã sàng qua rây phân tử và bazơ Hunig (0,91mL, 0,75g/mL, 5,27mmol) trong lọ dùng trong lò vi sóng (20mL) và được khuấy ở 100°C trong 1 giờ và tiếp theo ở 110°C trong 1 giờ bằng cách chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và dịch lọc được cô đến khi khô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 10 đến 70%) và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: Uptisphere C18 ODB - 10 μ m, 200g, 5cm, pha động: 0,25% NH_4HCO_3 trong nước, CH_3CN), thu được hợp chất 227 (63mg) sau cô và làm khô trong chân không ở 50°C.

Phương pháp B: thời gian lưu: 0,98 phút; m/z : 429,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 430,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 - 1,21 (m, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,58 (m, 1 H), 8,01 (ddd, $J=9,2, 5,0, 2,8$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,74 (br. s., 1 H), 10,36 (br. s., 1 H).

Hợp chất 228: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[3-(triflometyl)tetrahydrofuran-3-yl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 228 (153mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 227, sử dụng 3-(triflometyl)tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua thay cho 1-triflometyl-1-xyclopropylamin. Hợp chất triet quang 228 được tách thành các chất đồng phân đối ảnh bằng kỹ thuật SFC điều chế (pha tĩnh: Chiralpak Daicel IC 20 x 250mm, pha động: CO₂, 12-50% MeOH với 0,4% iPrNH₂), thu được hợp chất 228a (thoát ra đầu tiên) và 228b (thoát ra thứ hai, 41mg). 228a được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, CH₃CN), thu được hợp chất 228a (28mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

228a: phương pháp D: thời gian lưu: 1,79 phút; m/z: 459,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 460,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,18 (dt, J=13,8, 8,1 Hz, 1 H), 2,42 - 2,49 (m, 1 H), 3,60 (q, J=7,8 Hz, 1 H), 3,83 (td, J=8,3, 4,4 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,91 - 3,96 (m, 1 H), 4,04 - 4,10 (m, 1 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,49 (br. s., 1 H), 10,39 (s, 1 H). 228b: phương pháp D: thời gian lưu: 1,79 phút; m/z: 459,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 460,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,20 (dt, J=13,8, 8,1 Hz, 1 H), 2,43 - 2,49 (m, 1 H), 3,60 (q, J=7,7 Hz, 1 H), 3,79 - 3,88 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,91 - 3,96 (m, 1 H), 4,04 - 4,10 (m, 1 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,3, 4,9, 2,8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,46 (br. s., 1 H), 10,38 (s, 1 H).

Tổng hợp 3-(triflometyl)tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua

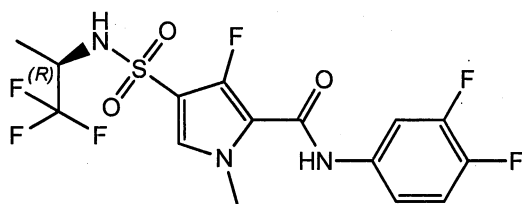
Hỗn hợp chứa 3-oxotetrahydrofuran (30g, 348,5mmol), benzylamin (39,2g, 365,8mmol), MgSO₄ (21g, 174,5mmol) và CH₂Cl₂ (200mL) được khuấy ở 28°C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn thu được (63,1g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. Phần cặn thu được (63g) được hòa tan trong axetonitril (600mL). Axit trifloaxetic (45g, 394mmol), kali hydroflorua (22,5g, 288mmol) và DMF (60mL) được thêm vào hỗn hợp này ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút. (triflometyl)trimetylsilan (77g, 541mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 12 giờ. Dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa (200mL) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (500mL), và được chiết bằng etyl axetat (3 x 300mL). Các lớp hữu cơ gộp

lại được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong HCl 2M/MeOH và dung môi được làm bay hơi.

Muối hydroclorua thu được được làm kết tinh ra khỏi CH_3CN để thu được N-benzyl-3-(triflometyl)tetrahydrofuran-3-amin (30,5g). Hỗn hợp chứa N-benzyl-3-(triflometyl)tetrahydrofuran-3-amin (30,5g), paladi trên nhôm oxit (1,5g) và MeOH được khuấy trong môi trường khí H_2 (~137,90kPa (20psi)) ở 28°C trong 12 giờ.

Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô trong chân không, thu được 3-(triflometyl)tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua (20,5g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,21 - 2,43 (m, 2 H) 3,83 - 4,16 (m, 4 H) 9,68 (br. s., 3 H).

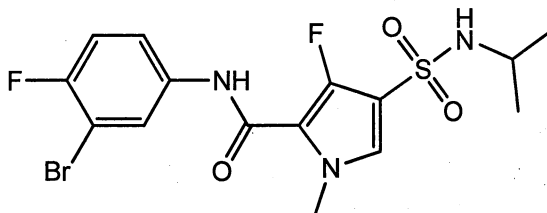
Hợp chất 229: N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-{[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Lithi bis(trimetylsilyl)amit (12,7mL, 1M trong toluen, 12,72mmol) được thêm vào etyl 3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 1,28 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,90 - 4,02 (m, 1 H), 4,28 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 8,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H); 1,10g, 3,18mmol) và 3,4-difloanilin (534mg, 4,14mmol) được hòa tan trong THF (47mL) trong môi trường khí nitơ, ở 0°C . Hỗn hợp này được khuấy 1 giờ ở 0°C và được khuấy tiếp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl (30mL) và được chiết bằng EtOAc (50mL), được pha loãng bằng nước muối (50mL) và được chiết lần nữa bằng EtOAc (50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn (được hòa tan trong 1mL DMF) được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silic oxit (120g) với gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn rắn được làm kết tinh ra khỏi metanol ẩm (20mL) sau khi thêm nước. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm, thu được hợp chất 229 (945mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,93 phút;

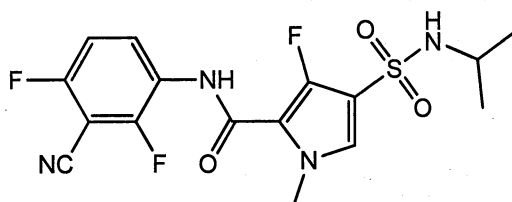
m/z : 428,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 429,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 2 H), 7,54 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 1 H), 8,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,26 (s, 1 H).

Hợp chất 230: N-(3-bromo-4-flophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Axit 3-flo-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylic (153mg, 0,579mmol), HATU (275mg, 0,724mmol), Et₃N (0,242mL, 1,74mmol), 3-bromo-4-flo-anilin (220mg, 1,16mmol) và DMF (1,1mL) được khuấy qua đêm ở 65°C. Dung dịch này được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột trên cột silicagel 120g Reveleris, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô. Phần cần được hòa tan trong metanol ấm (50mL). Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C. Phương pháp D: thời gian lưu: 2,04 phút; m/z : 436,2 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 437,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 7,37 (t, J=8,8 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,64 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J=6,4, 2,4 Hz, 1 H), 10,18 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 200,9°C.

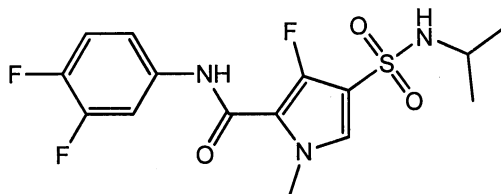
Hợp chất 231: N-(3-xyano-2,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 231 (88mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 230, sử dụng 3-amino-2,6-diflo-benzonitril thay cho 3-bromo-4-flo-anilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,86 phút; m/z : 399,3 (M-H)⁻; khối lượng chính xác:

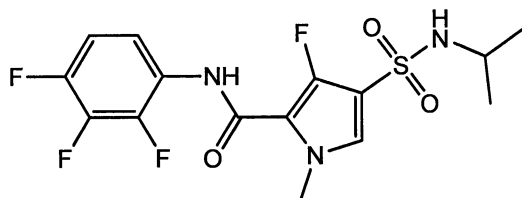
400,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,61 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 8,03 (td, $J=8,9$, 6,2 Hz, 1 H), 9,96 (s, 1 H).

Hợp chất 232: N-(3,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



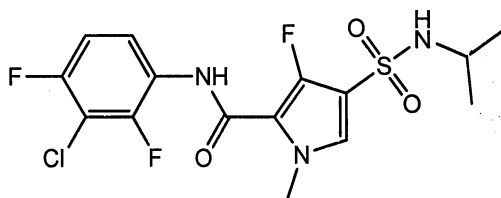
Hợp chất 232 (144mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 230, sử dụng 3,4-difloanilin thay cho 3-bromo-4-flo-anilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,95 phút; m/z : 374,3 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 375,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,05 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 7,35 - 7,49 (m, 3 H), 7,57 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,76 - 7,87 (m, 1 H), 10,22 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 195,8°C.

Hợp chất 233: 3-flo-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-N-(2,3,4-triflophenyl)-1H-pyrol-2-carboxamit



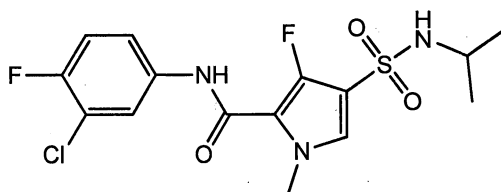
Hợp chất 233 (89mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 230, sử dụng 2,3,4-trifloanilin thay cho 3-bromo-4-flo-anilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,95 phút; m/z : 392,3 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 393,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,28 - 7,39 (m, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 2 H), 7,59 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 9,87 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 214,3°C.

Hợp chất 234: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



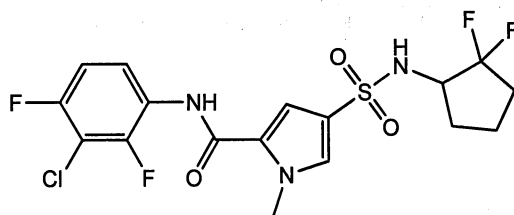
Hợp chất 234 (95mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 230, sử dụng 3-clo-2,4-diflo-anilin thay cho 3-bromo-4-flo-anilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 2,03 phút; m/z: 408,3 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 409,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 (d, J=6,4 Hz, 6 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 7,35 (td, J=9,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,65 (td, J=8,7, 5,8 Hz, 1 H), 9,83 (s, 1 H).

Hợp chất 235: N-(3-clo-4-flophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit.



Hợp chất 235 (156mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 230, sử dụng 3-clo-4-flo-anilin thay cho 3-bromo-4-flo-anilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 2,03 phút; m/z: 390,3 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 391,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,40 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,96 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 1 H), 10,19 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 201,9°C.

Hợp chất 236: N-(3-clo-2,4-diflophenyl)-4-{[2,2-difloxyclopentyl]sulfamoyl}-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



5-[(3-clo-2,4-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (532,5mg, 1,442mmol), 2,2-difloxyclopentan-1-amin hydroclorua (261mg, 1,66mmol)

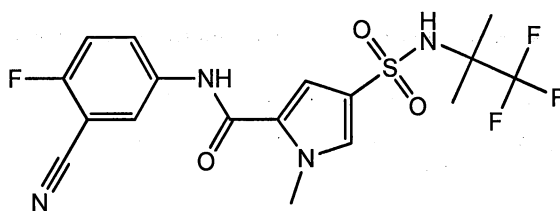
và Et₃N (0,501mL, 3,61mmol) trong axetonitril (50mL) được khuấy và được đun hồi lưu 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn thu được được hòa tan trong EtOAc (50mL), được rửa bằng HCl 1M, được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được hợp chất 236 (518mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất triệt quang 236 được tách thành các chất đồng phân đối ảnh 236a (thoát ra đầu tiên) và 236b (thoát ra thứ hai) của nó bằng kỹ thuật SFC điều chế (pha tĩnh: Chiralpak Diacel AD 20 x 250mm, pha động: CO₂, 30% EtOH-iPrOH (50-50) với 0,2% iPrNH₂)

236a: Phương pháp D: thời gian lưu: 1,98 phút; m/z: 452,3 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 453,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 - 1,72 (m, 3 H), 1,76 - 1,87 (m, 1 H), 1,90 - 2,18 (m, 2 H), 3,61 - 3,78 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,53 (td, J=8,7, 5,9 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H).

236b: Phương pháp D: thời gian lưu: 1,98 phút; m/z: 452,3 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 453,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 - 1,74 (m, 3 H), 1,75 - 1,89 (m, 1 H), 1,90 - 2,18 (m, 2 H), 3,62 - 3,78 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,48 - 7,61 (m, 2 H), 7,81 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H).

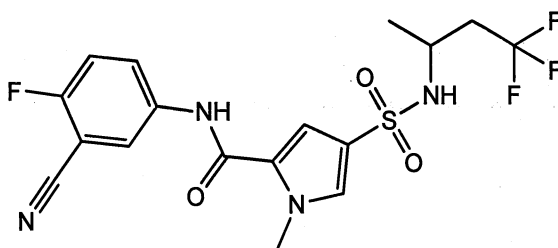
Hợp chất 237: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(2,2,2-triflo-1,1-dimetyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



5-[(3-xyano-4-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (0,25g, 0,73mmol) được hòa tan trong axetonitril (6mL) và được làm khô bằng bột đã sàng qua rây phân tử 4A trong khoảng thời gian là 30 phút trong ống áp suất. 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin (139mg, 1,1mmol) và natri bicacbonat (307,3mg, 3,66mmol) được phân tán trong axetonitril (2mL), được làm khô bằng bột đã sàng qua rây phân tử 4A trong khoảng thời gian là 30 phút, và hỗn hợp thu được được cho vào ống áp suất

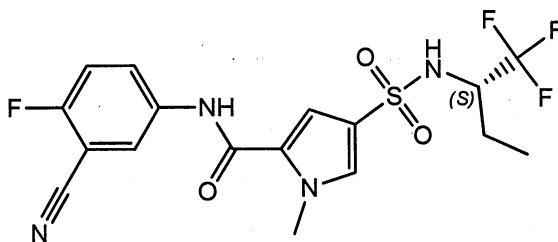
đã được rửa sạch bằng nitơ, được đập nắp và được khuấy trong khối làm nóng ở 80°C trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc và được rửa bằng diclometan (50mL). Dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (gradient rửa giải: EtOAc-heptan 0:100 đến 100:0). Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm và chất bột thu được được làm khô trong lò chân không ở 55°C trong 24 giờ, thu được hợp chất 237 (213mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,89 phút; m/z: 431,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 432,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 6 H), 3,93 (s, 3 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,84 - 8,15 (m, 2 H), 8,21 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H), 10,38 (br. s., 1 H).

Hợp chất 238: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(3,3,3-triflo-1-metyl-propyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



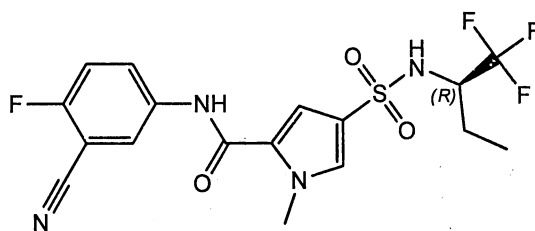
Hợp chất 238 (206mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 237, sử dụng 4,4,4-triflobutan-2-amin thay cho 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin và thời gian phản ứng là 48 giờ thay cho 24 giờ. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,86 phút; m/z: 431,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 432,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,29 - 2,47 (m, 2 H), 3,50 (sxt, J=6,6 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,40 - 7,88 (m, 3 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,38 (br. s., 1 H).

Hợp chất 239: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(1S)-1-(triflometyl)-propyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



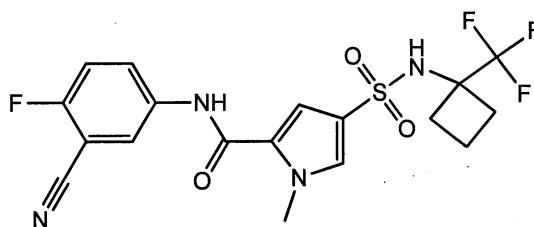
Hợp chất 239 (236mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 237, sử dụng (S)-1-triflometyl-propylamin thay cho 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,89 phút; m/z: 431,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 432,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,32 - 1,51 (m, 1 H), 1,56 - 1,74 (m, 1 H), 3,68 - 3,85 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 7,37 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,06 - 8,33 (m, 2 H), 10,37 (br. s., 1 H).

Hợp chất 240: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-1-(triflometyl)-propyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 240 (244mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 237, sử dụng (R)-1-triflometyl-propylamin thay cho 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,89 phút; m/z: 431,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 432,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,53 (m, 1 H), 1,55 - 1,73 (m, 1 H), 3,62 - 3,83 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,37 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,06 - 8,51 (m, 2 H), 10,37 (br. s., 1 H).

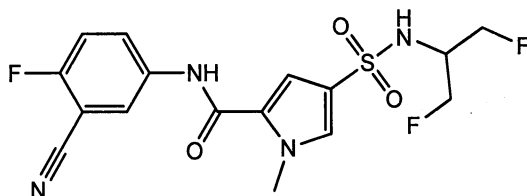
Hợp chất 241: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[1-(triflometyl)xycolo-butyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 241 (119mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 237, sử dụng 1-triflometyl-xycolobutylamin thay cho 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin và thời gian phản ứng là 48 giờ thay cho 24 giờ. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,91 phút; m/z: 443,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 444,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 - 1,90 (m, 2 H), 2,23 - 2,36 (m, 2 H), 2,39 - 2,48

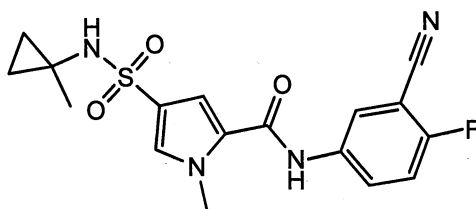
(m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 7,39 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,37 (br. s., 1 H), 10,39 (br. s., 1 H).

Hợp chất 242: N-(3-xyano-4-flophenyl)-4-{[2-flo-1-(flometyl)etyl]sulfamoyl}-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



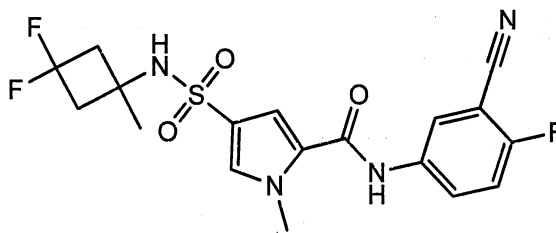
Hợp chất 242 (162mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 237, sử dụng 1,3-diflopropan-2-amin hydroclorua thay cho 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,70 phút; m/z: 399,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 400,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,50 - 3,76 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,26-4,54 (m, 4 H), 7,37 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,73 - 8,17 (m, 2 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,38 (br. s., 1 H).

Hợp chất 244: N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(1-metylxcyclopropyl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



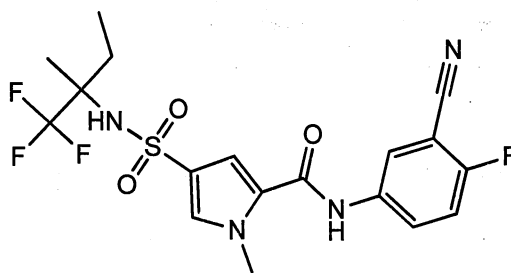
Hợp chất 244 (144mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 237, sử dụng (1-metylxcyclopropyl)amin hydroclorua thay cho 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,93 phút; m/z: 375,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 376,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,30 - 0,47 (m, 2 H), 0,63 - 0,73 (m, 2 H), 1,18 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

Hợp chất 245: N-(3-xyano-4-flophenyl)-4-[(3,3-diflo-1-metyl-xyclobutyl)sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



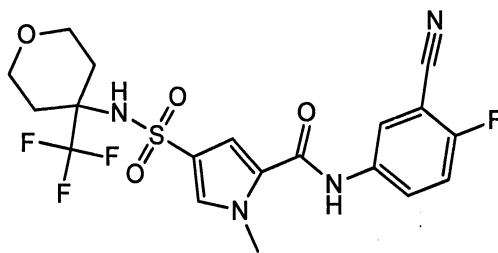
Hợp chất 245 (243mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 237, sử dụng 3,3-diflo-1-metylxcyclobutanamin hydroclorua thay cho 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,99 phút; m/z: 425,2 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 426,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (s, 3 H), 2,40 - 2,57 (m, 2 H), 2,74 - 2,95 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,87 (br. s., 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,37 (br. s., 1 H).

Hợp chất 246: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-[[1-metyl-1-(triflo-metyl)propyl]sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



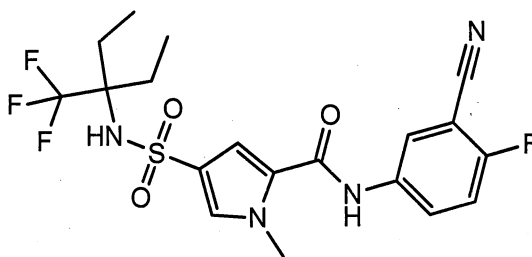
Hợp chất 246 (130mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 237, sử dụng 1,1,1-triflo-2-metylbutan-2-amin hydroclorua thay cho 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin và thời gian phản ứng là 48 giờ thay cho 24 giờ. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,05 phút; m/z: 445,2 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 446,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,46-1,58 (m, 1 H), 1,73 - 1,89 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,89 (br. s., 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H).

Hợp chất 247: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-{[4-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



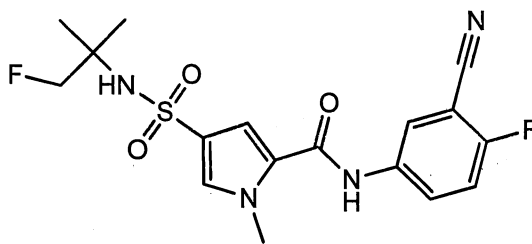
Hợp chất 247 (23mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 237, sử dụng 4-(triflometyl)oxan-4-amin hydroclorua thay cho 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin và thời gian phản ứng là 48 giờ thay cho 24 giờ. Bước tinh chế thêm được thực hiện bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, MeOH). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,96 phút; m/z: 473,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 474,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,64 - 1,79 (m, 2 H), 2,11 (d, J=13,4 Hz, 2 H), 3,50 (t, J=11,4 Hz, 2 H), 3,70-3,81 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,92 (br. s., 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,41 (br. s., 1 H).

Hợp chất 248: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-4-{[1-etyl-1-(triflometyl)propyl]sulfamoyl}-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



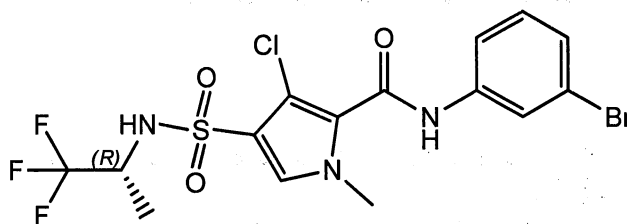
Hợp chất 248 (40mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 237, sử dụng 3-(triflometyl)pentan-3-amin hydroclorua thay cho 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,11 phút; m/z: 459,2 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 460,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 (t, J=7,4 Hz, 6 H), 1,70-1,83 (m, 2 H), 1,84 - 1,97 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,61 (m, 2 H), 7,73 (br. s., 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,38 (br. s., 1 H).

Hợp chất 249: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-4-[(2-flo-1,1-dimetyl-etyl)sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



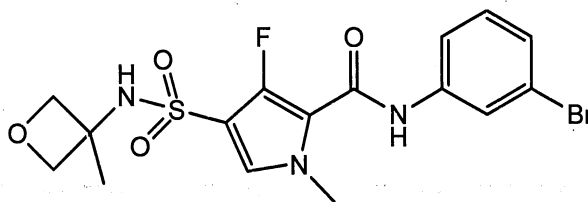
Hợp chất 249 (178mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 237, sử dụng 1-fluor-2-methylpropan-2-amin thay cho 2,2,2-trifluor-1,1-dimethyl-etylamin. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,94 phút; m/z : 395,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 396,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 - 1,20 (m, 6 H), 3,92 (s, 3 H), 4,24 (d, $J=47,5$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,41 (br. s., 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,01 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,6$ Hz, 1 H), 8,22 (dd, $J=5,9, 2,6$ Hz, 1 H), 10,36 (br. s., 1 H).

Hợp chất 250: N-(3-bromophenyl)-3-clo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metyletyl]sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



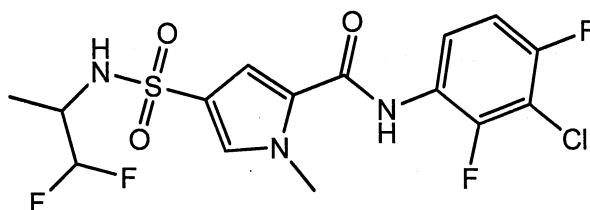
3-bromoanilin (92mg, 0,53mmol) và methyl 3-clo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluor-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (143mg, 0,41mmol) được hòa tan trong THF (10mL). Lithi bis(trimethylsilyl)amit (1M trong THF) (1,23mL, 1M, 1,23mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng NH₄Cl bão hòa (trong nước) (5mL). Lọc nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit, sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc. Các sản phẩm thu được được làm kết tinh ra khỏi CH₂Cl₂, được tán mịn với diisopropylete và được làm khô, thu được hợp chất 250 (156mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp D: thời gian lưu: 2,05 phút; m/z : 487,9 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 489,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,91 - 4,01 (m, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 7,97 - 8,04 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 197,9°C.

Hợp chất 251: N-(3-bromophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Axit 3-flo-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (250mg, 0,855mmol), HATU (407 mg, 1,07mmol), Et₃N (0,36mL, 2,57mmol) và 3-bromoanilin (294mg, 1,71mmol) trong DMF (4mL) được khuấy 4 giờ ở 65°C. Dung dịch này được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột trên cột silicagel Reveleris loại 120g, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và hợp chất 251 được làm kết tinh bằng cách hòa tan phần cặn lỏng thu được trong metanol (30mL) sau khi thêm nước. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,81 phút; m/z: 446,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 447,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,65 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 7,50 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,62 (dt, J=6,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 193,4°C.

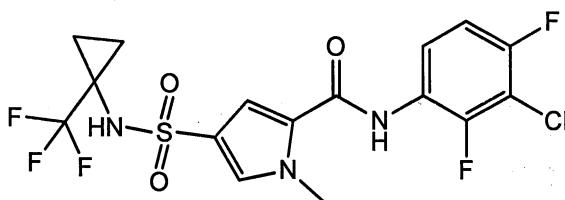
Hợp chất 252: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-4-[(2,2-diflo-1-metyl-etyl)sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



5-[(3-clo-2,4-diflo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (0,25g, 0,68mmol) được hòa tan trong axetonitril (6mL) trong ống áp suất và dung dịch này được làm khô bằng bột đã sàng qua rây phân tử (4Å) trong khoảng thời gian là 30 phút. 1,1-diflopropan-2-amin (1,0mmol) và natri bicacbonat (284mg, 3,39mmol) được nạp vào ống khác và hỗn hợp này được phân tán trong axetonitril (2mL) và được làm khô bằng bột đã sàng qua rây phân tử (4Å) trong khoảng thời gian là 30 phút. Hỗn hợp

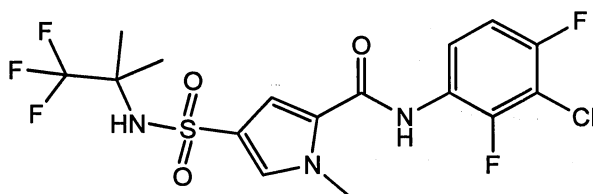
này được cho vào ống áp suất đã được rửa sạch bằng nitơ, được đậy nắp và được khuấy trong khối làm nóng ở 80°C trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc và được rửa bằng diclometan (50mL). Dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (gradient rửa giải: EtOAc-heptan 0:100 đến 100:0). Chất bột thu được được làm khô trong lò chân không ở 55°C trong 24 giờ, thu được hợp chất 252 (204mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,00 phút; m/z: 426,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 427,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,39 - 3,59 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,91 (td, J=55,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 10,14 (br. s., 1 H).

Hợp chất 253: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-1-metyl-4-{[1-(triflometyl)-xyclopropyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



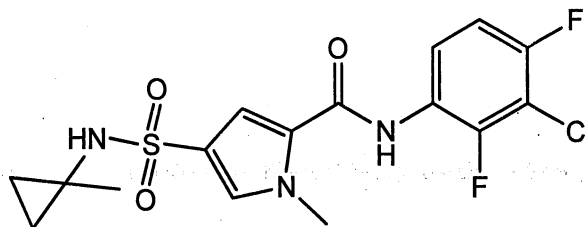
Hợp chất 253 (104mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng 1-triflometyl-1-xyclopropylamin thay cho 1,1-diflopropan-2-amin và thời gian phản ứng là 48 giờ thay cho 24 giờ. Bước tinh chế thêm được thực hiện bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, MeOH). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,05 phút; m/z: 456,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 457,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 - 1,24 (m, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 7,29 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,35 (td, J=9,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,65 (br. s., 1 H), 10,13 (br. s., 1 H).

Hợp chất 254: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-1-metyl-4-[(2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



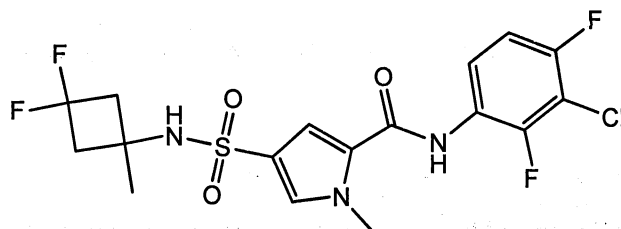
Hợp chất 254 (75mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin thay cho 1,1-diflopropan-2-amin. Bước tinh chế thêm được thực hiện bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, MeOH). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,09 phút; m/z: 458,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 459,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (s, 6 H), 3,90 (s, 3 H), 7,28 - 7,42 (m, 2 H), 7,47 - 7,57 (m, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,08 (br. s., 1 H), 10,16 (br. s., 1 H).

Hợp chất 255: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-1-metyl-4-[(1-metylxcyclopropyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 255 (211mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng (1-metylxcyclopropyl)amin hydroclorua thay cho 1,1-diflopropan-2-amin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,00 phút; m/z: 402,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 403,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,36 - 0,44 (m, 2 H), 0,66 - 0,75 (m, 2 H), 1,20 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,30 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,34 (td, J=8,9, 2,0 Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,56 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,67 (br. s., 1 H), 10,13 (br. s., 1 H).

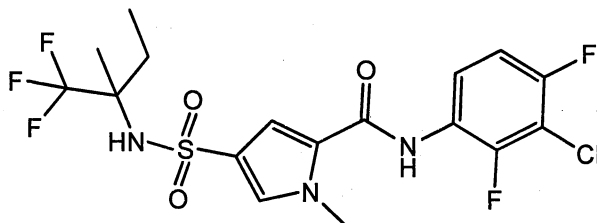
Hợp chất 256: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-4-[(3,3-diflo-1-metyl-xcyclobutyl)sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 256 (258mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng 3,3-diflo-1-metylxcyclobutanamin thay cho 1,1-diflopropan-2-amin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,05 phút; m/z: 452,1 (M-H)⁻; khối lượng chính

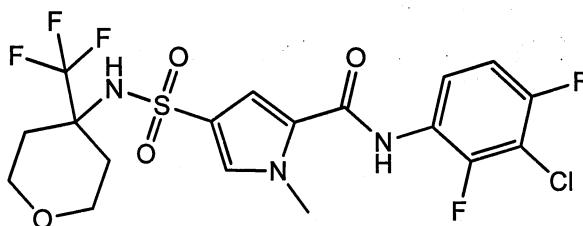
xác: 453,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 (s, 3 H), 2,43 - 2,57 (m, 2 H), 2,73 - 2,94 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 7,48 - 7,57 (m, 1 H), 7,60 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,87 (br. s., 1 H), 10,14 (br. s., 1 H).

Hợp chất 257: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-1-metyl-4-{[1-metyl-1-(triflo-metyl)propyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 257 (71mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng 1,1,1-triflo-2-metylbutan-2-amin hydroclorua thay cho 1,1-diflopropan-2-amin và thời gian phản ứng là 48 giờ thay cho 24 giờ. Bước tinh chế thêm được thực hiện bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH_4HCO_3 trong nước, MeOH). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,13 phút; m/z : 472,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 473,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,38 (s, 3 H), 1,53 (dq, $J=14,0$, 7,2 Hz, 1 H), 1,73 - 1,89 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,89 (br. s., 1 H), 10,14 (br. s., 1 H).

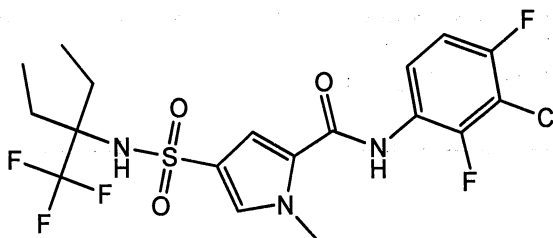
Hợp chất 258: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-1-metyl-4-[[4-(triflometyl)tetrahydropyran-4-yl]sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 258 (29mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng 4-(triflometyl)oxan-4-amin hydroclorua thay cho 1,1-diflopropan-2-amin và thời gian phản ứng là 48 giờ thay cho 24 giờ. Bước tinh chế thêm được thực hiện bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH_4HCO_3 trong nước, MeOH). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,03 phút; m/z : 500,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 501,1. ^1H

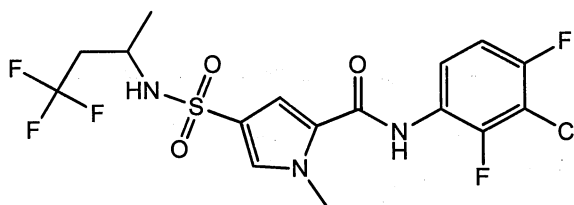
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 2,06 - 2,18 (m, 2 H), 3,51 (t, $J=11,4$ Hz, 2 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,27 - 7,41 (m, 2 H), 7,49 - 7,57 (m, 1 H), 7,57 - 7,61 (m, 1 H), 7,91 (br. s., 1 H), 10,17 (br. s., 1 H).

Hợp chất 259: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-4-[[1-etyl-1-(triflometyl)propyl]sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



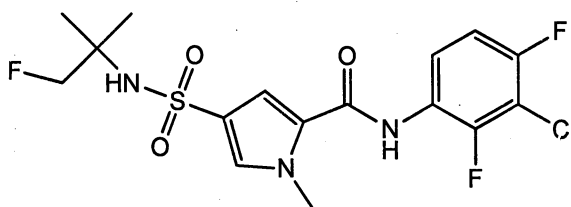
Hợp chất 259 (114mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng 3-(triflometyl)pentan-3-amin hydroclorua thay cho 1,1-diflopropan-2-amin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,16 phút; m/z : 486,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 487,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84 (t, $J=7,4$ Hz, 6 H), 1,68 - 2,02 (m, 4 H), 3,90 (s, 3 H), 7,29 - 7,41 (m, 2 H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 7,55 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,94 (m, 1 H), 10,14 (br. s., 1 H).

Hợp chất 260: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-1-metyl-4-[(3,3,3-triflo-1-metylpropyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



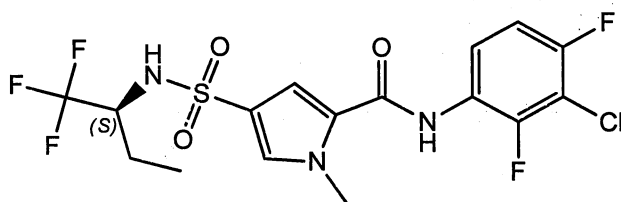
Hợp chất 260 (252mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng 4,4,4-triflobutan-2-amin thay cho 1,1-diflopropan-2-amin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,06 phút; m/z : 458,1 (M-H) $^-$; khối lượng chính xác: 459,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 2,24 - 2,49 (m, 2 H), 3,50 (sxt, $J=6,5$ Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,20 - 7,41 (m, 2 H), 7,42 - 7,81 (m, 3 H), 10,13 (br. s., 1 H).

Hợp chất 261: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-4-[(2-flo-1,1-dimetyl-etyl)sulfamoyl]-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



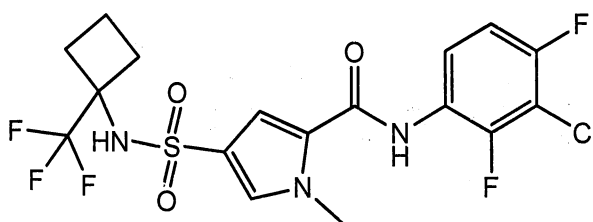
Hợp chất 261 (143mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng 1-flu-2-metylpropan-2-amin thay cho 1,1-diflopropan-2-amin. Các phân đoạn mong muốn được cô dưới áp suất giảm, thu được chất bột. Bước tinh chế thêm được thực hiện bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, MeOH). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,03 phút; m/z: 422,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 423,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13-1,22 (m, 6 H), 3,90 (s, 3 H), 4,24 (d, J=47,3 Hz, 2 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,41 (br. s., 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H), 7,56 (d, J=1,8Hz 1 H), 10,13 (br. s., 1 H).

Hợp chất 262: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-1-metyl-4-{[(1S)-1-(triflo-metyl)propyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



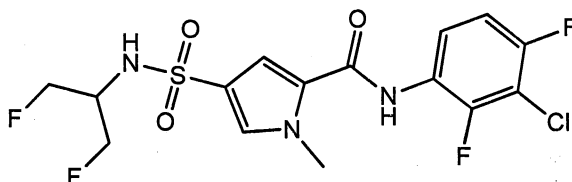
Hợp chất 262 (227mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng (S)-1-triflometyl-propylamin thay cho 1,1-diflopropan-2-amin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,08 phút; m/z: 458,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 459,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,38-1,52 (m, 1 H), 1,58 - 1,73 (m, 1 H), 3,62 - 3,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,28 - 7,40 (m, 2 H), 7,45 - 7,58 (m, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,15 (br. s., 1 H), 10,12 (br. s., 1 H).

Hợp chất 263: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-1-metyl-4-{[1-(triflometyl)-xyclobutyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



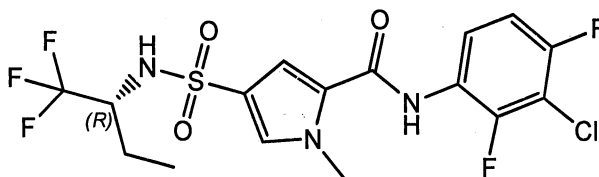
Hợp chất 263 (154mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng 1-triflo-metyl-xyclobutylamin thay cho 1,1-diflopropan-2-amin và thời gian phản ứng là 48 giờ thay cho 24 giờ. Bước tinh chế thêm được thực hiện bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, MeOH). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,10 phút; m/z: 470,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 471,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,71 - 1,92 (m, 2 H), 2,21 - 2,37 (m, 2 H), 2,39 - 2,49 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,25 - 7,43 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,38 (br. s., 1 H), 10,16 (br. s., 1 H).

Hợp chất 264: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-4-{[2-flo-1-(flometyl)etyl]sulfamoyl}-1-metyl-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 264 (231mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng 1,3-diflopropan-2-amin hydroclorua thay cho 1,1-diflopropan-2-amin. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,96 phút; m/z: 426,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 427,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,53 - 3,75 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 4,28 - 4,53 (m, 4 H), 7,24 - 7,41 (m, 2 H), 7,45 - 7,58 (m, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,04 (br. s., 1 H), 10,02 (br. s., 1 H).

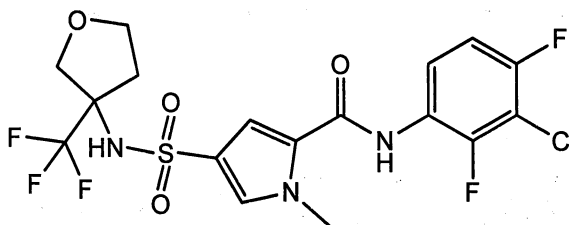
Hợp chất 265: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-1-metyl-4-{[(1R)-1-(triflo-metyl)propyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 265 (241mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng (R)-1,1,1-triflo-2-butylamin thay cho 1,1-diflopropan-2-amin và thời gian phản ứng là 48 giờ thay cho 24 giờ. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,09 phút; m/z: 458,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 459,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,38-1,52 (m, 1 H), 1,58 - 1,73 (m, 1 H),

3,67 - 3,83 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,45 - 7,58 (m, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,16 (br. s., 1 H), 10,13 (br. s., 1 H).

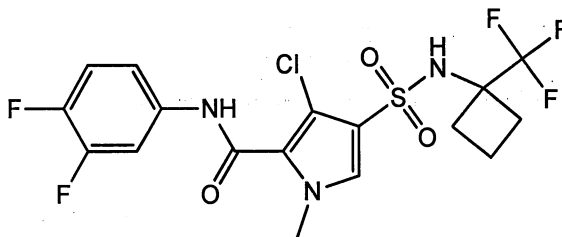
Hợp chất 266: N-(3-clo-2,4-diflo-phenyl)-1-metyl-4-{[3-(triflometyl)tetrahydrofuran-3-yl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 266 (140mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 252, sử dụng 3-(trifluoromethyl)tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua thay cho 1,1-diflopropan-2-amin. Bước tinh chế thêm được thực hiện bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, MeOH).

Phương pháp B: thời gian lưu: 1,03 phút; m/z: 486,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 487,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,19 (dt, J=13,8, 8,1 Hz, 1 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 3,62 (q, J=7,8 Hz, 1 H), 3,79-3,87 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,95 (d, J=10,1 Hz, 1 H), 4,01 - 4,11 (m, 1 H), 7,27 - 7,41 (m, 2 H), 7,49-7,57 (m, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,52 (br. s., 1 H), 10,15 (br. s., 1 H).

Hợp chất 267: 3-clo-N-(3,4-diflophenyl)-1-metyl-4-{[1-(triflometyl)-xyclobutyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit

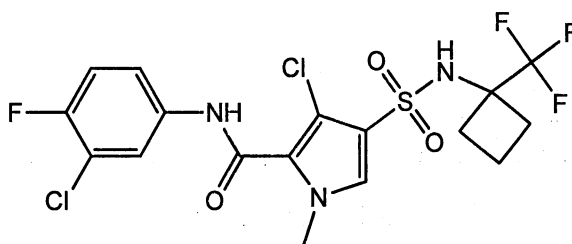


Metyl 3-clo-1-metyl-4-[[1-(trifluoromethyl)cyclobutyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (83mg, 0,22mmol) và 3,4-difloanilin (37mg, 0,29mmol) được hòa tan trong THF khô (10mL) và được làm lạnh đến 0°C. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF) (0,66mL, 1M, 0,66mmol) được thêm theo từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit, sử dụng gradien từ heptan đến

EtOAc và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, CH₃CN); tạo ra hợp chất 267 (60mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,11 phút; m/z: 470,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 471,0.

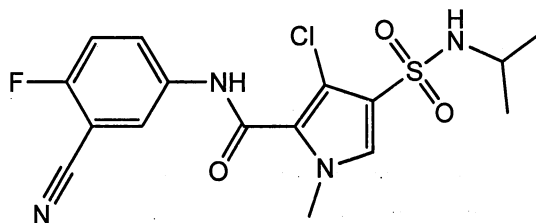
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,74 - 1,91 (m, 2 H), 2,24 - 2,36 (m, 2 H), 2,41 - 2,50 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 7,38 - 7,51 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 1 H), 8,59 (br. s., 1 H), 10,55 (s, 1 H).

Hợp chất 268: 3-clo-N-(3-clo-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-{[1-(triflo-metyl)xcyclobutyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



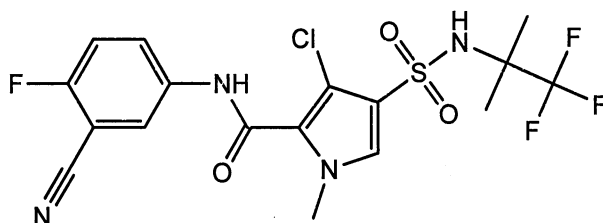
Metyl 3-clo-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)xcyclobutyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (155mg, 0,2mmol) và 3-clo-4-flo-anilin (38mg, 0,26mmol) được hòa tan trong THF khô (10mL) và được làm lạnh đến 0°C. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF) (0,6mL, 1M, 0,6mmol) được thêm theo từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF) bổ sung (0,6mL, 1M, 0,6mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong một giờ nữa. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế trên silic oxit, sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, CH₃CN), thu được hợp chất 268 (23mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,17 phút; m/z: 486,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 487,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 - 1,88 (m, 2 H), 2,20 - 2,36 (m, 2 H), 2,41 - 2,53 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 7,43 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H), 7,99 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,61 (br. s., 1 H), 10,53 (s, 1 H).

Hợp chất 269: 3-clo-N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(1-metyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



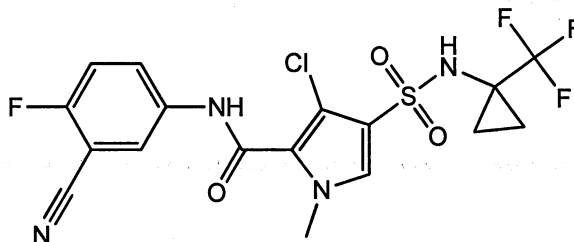
Metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,5g, 5,51mmol) được hòa tan trong axetonitril (8mL) và được làm khô trên chất đã sàng qua rây phân tử. NaHCO_3 (1389mg, 16,54mmol) được thêm vào. Isopropylamin (493,71mg, 8,27mmol) được hòa tan trong axetonitril (2mL) và được làm khô trên chất đã sàng qua rây phân tử. Hai huyền phù này được gộp lại và được làm nóng ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được rửa bằng axetonitril và được làm bay hơi đến khi khô để thu được phần cặn thô (1,68g). Sản phẩm thô này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100%) để thu được metyl 3-clo-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1,62g). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,62 phút; m/z: 293,0 (M-H^-); khối lượng chính xác: 294,0. Metyl 3-clo-4-(isopropylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (500mg, 1,7mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (0,26g, 1,86mmol) được hòa tan trong THF khô trong môi trường nitơ bao phủ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong toluen) (5,09mL, 1M, 5,09mmol) được thêm vào trong khoảng thời gian là 2 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 phút trong khi tiếp tục làm lạnh. Hỗn hợp này được làm dừng bằng amoni clorua bão hòa (50mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100mL). Các dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không để thu được chất bột màu nâu đậm, chất bột này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 100%) và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH_4HCO_3 trong nước, CH_3CN), thu được hợp chất 269 (449mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,94 phút; m/z: 397,1 (M-H^-); khối lượng chính xác: 398,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,24 - 3,38 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 7,49 (br. d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,55 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,99 (ddd, $J=9,2$, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J=5,8$, 2,8 Hz, 1 H), 10,67 (br. s., 1 H).

Hợp chất 270: 3-clo-N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-[(2,2,2-triflo-1,1-dimetyletyl)sulfamoyl]-1H-pyrol-2-carboxamit



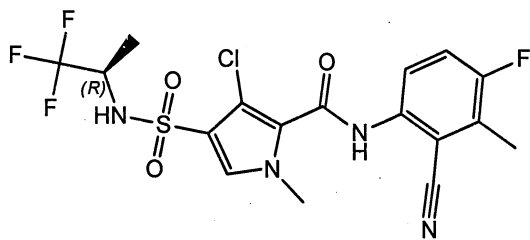
Hợp chất 270 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 269, sử dụng 3 đương lượng 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin thay cho 1,5 đương lượng isopropylamin (tiếp tục làm nóng trong hơn 44 giờ ở 80°C thay cho 2 giờ ở 70°C). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,04 phút; m/z: 465,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 466,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (s, 6 H), 3,78 (s, 3 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,99 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,34 (br. s., 1 H), 10,64 (br. s., 1 H).

Hợp chất 271: 3-clo-N-(3-xyano-4-flophenyl)-1-metyl-4-{[1-(triflo-metyl)xcyclopropyl]sulfamoyl}-1H-pyrol-2-carboxamit



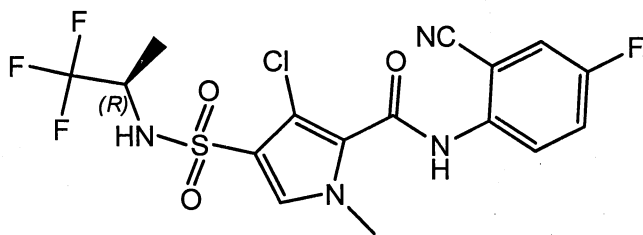
Hợp chất 271 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 270, sử dụng 1-(triflometyl)xcyclopropanamin thay cho 2,2,2-triflo-1,1-dimetyl-etylamin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,01 phút; m/z: 463,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 464,1. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 209,5°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10-1,25 (m, 4 H), 3,78 (s, 3 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 9,01 (br. s., 1 H), 10,67 (br. s., 1 H).

Hợp chất 272: 3-clo-N-(2-xyano-4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit:



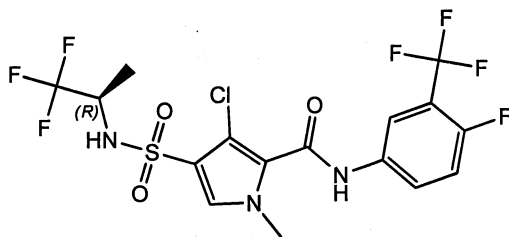
Hợp chất 272 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 250, sử dụng 6-amino-3-fluor-2-metyl-benzonitril thay cho 3-bromoanilin. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 235,1°C. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,05 phút; m/z: 465,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 466,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,43 (d, J=2,2 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,05 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=8,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,59 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,49 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 10,44 (br. s., 1 H).

Hợp chất 273: 3-clo-N-(2-xyano-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-[[1(R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit



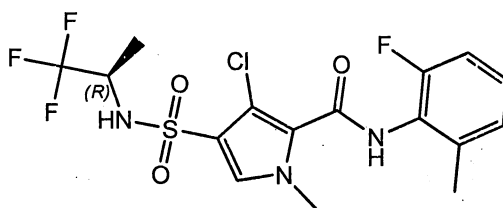
Hợp chất 273 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 250, sử dụng 2-amino-5-flobenzonitril thay cho 3-bromoanilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,82 phút; m/z: 451,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 452,0. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 200,7°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,06 (m, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,87 - 7,95 (m, 1 H), 8,50 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H).

Hợp chất 274: 3-clo-N-[4-flo-3-(triflometyl)phenyl]-1-metyl-4-[[1(R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit



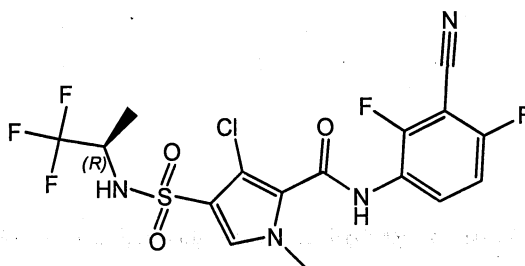
Hợp chất 274 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 250, sử dụng 4-flo-3-(triflometyl)anilin thay cho 3-bromoanilin. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,15 phút; m/z : 494,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 495,0. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 189,8°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 7,54 (t, J=9,8 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,91 - 8,02 (m, 1 H), 8,19 (dd, J=6,4, 2,4 Hz, 1 H), 8,49 (br. s., 1 H), 10,67 (s, 1 H).

Hợp chất 275: 3-clo-N-(2-flo-6-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 275 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 250, sử dụng 2-flo-6-metylanilin thay cho 3-bromoanilin. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,99 phút; m/z : 440,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 441,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 - 1,29 (m, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 2 H), 7,22 - 7,32 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,45 (br. s., 1 H), 9,85 (s, 1 H).

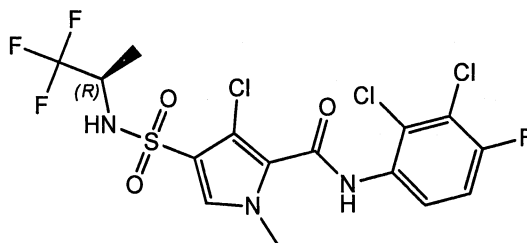
Hợp chất 276: 3-clo-N-(3-xyano-2,4-diflo-phenyl)-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 276 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 250, sử dụng 3-amino-2,6-diflobenzonitril thay cho 3-bromoanilin. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 217,6°C. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,03 phút; m/z : 469,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 470,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,79 (s, 3 H),

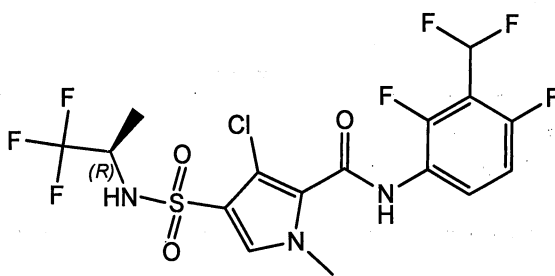
3,91 - 4,04 (m, 1 H), 7,47 (dt, $J=8,9$, 1,5 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,09 (td, $J=9,0$, 6,2 Hz, 1 H), 8,50 (br. s., 1 H), 10,36 (br. s., 1 H).

Hợp chất 277: 3-clo-N-(2,3-diclo-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 277 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 250, sử dụng 2,3-diclo-4-floanilin thay cho 3-bromoanilin. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 206,0°C. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,20 phút; m/z : 496,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 495,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 7,52 (t, $J=8,9$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,76 (dd, $J=9,1$, 5,4 Hz, 1 H), 8,49 (br. s., 1 H), 10,08 (br. s., 1 H).

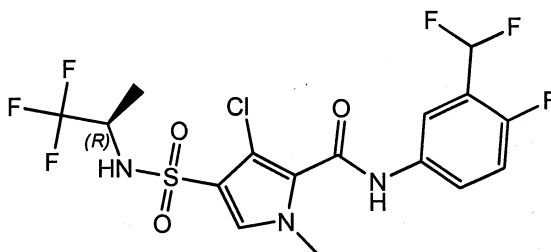
Hợp chất 278: 3-clo-N-[3-(diflometyl)-2,4-diflo-phenyl]-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Dietylaminosulfur triflorua (23,4mL) được thêm vào dung dịch chứa 2,6-diflo-3-nitro-benzaldehyt (18g, 96,21mmol) trong diclometan (180mL) ở -78°C trong môi trường khí N₂. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và sau đó được làm ấm đến 25°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch nước NaHCO₃/nước đá và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô và được cô trong chân không, thu được sản phẩm thô 2-(diflometyl)-1,3-diflo-4-nitro-benzen (15g). 2-(diflometyl)-1,3-diflo-4-nitro-benzen (10g, 47,8mmol) được khuấy trong nước (100mL) và etanol (100mL). Fe (16,0g, 286,8mmol) và amoni clorua (15,34g,

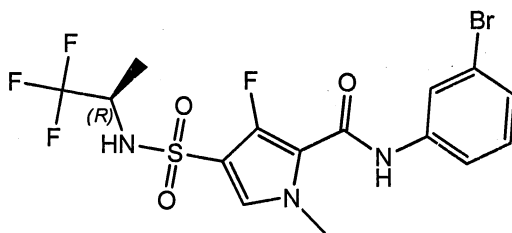
286,8mmol) được thêm vào ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 2 giờ, được lọc ra và dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong nước (20mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối và được làm khô trên Na₂SO₄. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat (5mL), và sau đó HCl/etylaxetat (2mL) được thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 20 phút. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, thu được 3-(diflometyl)-2,4-diflo-anilin hydroclorua (5,1g). Hợp chất 278 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 250, sử dụng 3-(diflometyl)-2,4-diflo-anilin hydroclorua thay cho 3-bromoanilin. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 189,5°C. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,07 phút; m/z: 494,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 495,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,97 (br. s., 1 H), 7,32 (t, J=9,8 Hz, 1 H), 7,35 (t, J=52,0 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,87 - 7,98 (m, 1 H), 8,48 (br. s., 1 H), 10,19 (br. s., 1 H).

Hợp chất 279: 3-clo-N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



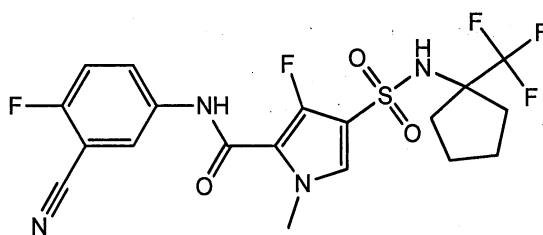
Hợp chất 279 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 250, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay cho 3-bromoanilin. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 190,4°C. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,06 phút; m/z: 476,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 477,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,90 - 4,06 (m, 1 H), 7,24 (t, J=54,4 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=9,7 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H), 8,01 - 8,08 (m, 1 H), 8,49 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 10,58 (s, 1 H).

Hợp chất 280: N-(3-bromophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 280 (344mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 229, sử dụng 3-bromoanilin thay cho 3,4-difloanilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 2,02 phút; m/z: 472,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 473,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,54 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 8,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,21 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 216,8°C.

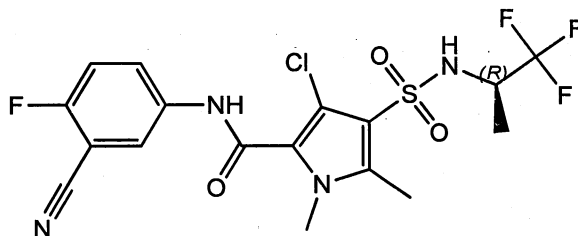
Hợp chất 281: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[1-(triflo-metyl)xcyclopentyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hỗn hợp chứa etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (302mg, 1,04mmol), 1-(triflometyl)xcyclopentanamin (216mg, 1,4mmol), NaHCO₃ (261mg, 3,1mmol) axetonitril (20mL) và chất đã sàng qua rây phân tử 4A (1000mg) được đun hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được etyl 3-flo-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)xcyclopentyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (60,5mg) dưới dạng chất bột màu vàng nhạt. Lithi bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (0,59mL, 1M, 0,59mmol) được thêm vào etyl 3-flo-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)xcyclopentyl]sulfamoyl] pyrol-2-carboxylat (57mg, 0,148mmol) và 5-amino-2-flo-benzonitril (26,1mg, 0,19mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 1 giờ, được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl (25mL), được pha loãng bằng nước muối (25mL) và được chiết bằng EtOAc (50mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột

silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô. Phần cần được hòa tan trong metanol nóng (10mL). Sản phẩm kết tinh lại sau khi thêm nước. Hợp chất 281 (30,5mg) được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C. Phương pháp D: thời gian lưu: 2,02 phút; m/z: 475,3 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 476,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 1,58 - 1,71 (m, 2 H), 1,72 - 1,85 (m, 2 H), 2,21 - 2,32 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,97 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 187,0°C.

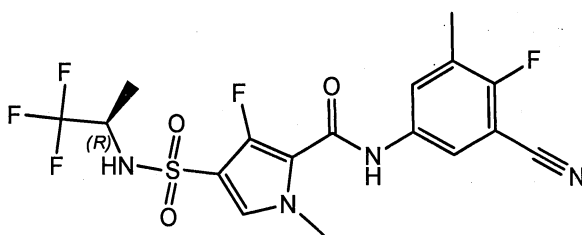
Hợp chất 282: 3-clo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1,5-dimetyl-4-[[1(R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Etyl 4-closulfonyl-1,5-dimetyl-pyrol-2-carboxylat (600mg, 2,26mmol) được hòa tan trong axetonitril (4mL), được làm khô trên chất đã sàng qua rây phân tử và NaHCO₃ (569mg, 6,77mmol) được thêm vào. (R)-1,1,1-triflo-2-propylamin (766 mg, 6,77mmol) được hòa tan trong axetonitril (1mL) và được làm khô trên chất đã sàng qua rây phân tử. Hai huyền phù này được gộp lại và được làm nóng ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc, được rửa bằng axetonitril và được làm bay hơi đến khi khô để thu được bột dính màu vàng (730mg), chất bột này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, thu được etyl 1,5-dimetyl-4-[[1(R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (600mg) dưới dạng chất bột dính không màu. Etyl 1,5-dimetyl-4-[[1(R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (402mg, 1,17mmol) được hòa tan trong HOAc (10mL) và N-closuxinimit (156,8mg, 1,17mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở 40°C qua ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khi khô và phần cần được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (đầu tiên là sử dụng etylaxetat trong heptan từ 0 đến 100%, sau đó được tinh chế lần nữa bằng cách sử dụng metanol trong CH₂Cl₂ từ 0,1 đến 0,5%) để thu được etyl 3-clo-1,5-dimetyl-4-[[1(R)-2,2,2-triflo-1-metyl-

ethylsulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (177mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,89 phút; m/z: 375,3 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 376,0. Lithi bis(trimethylsilyl)amit trong toluen (0,934mL, 1M, 0,934mmol) được thêm vào ethyl 3-clo-1,5-dimetyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (88mg, 0,234mmol) và 5-amino-2-flo-benzonitril (41,3mg, 0,30mmol) được hòa tan trong THF (5mL) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl (5mL) và được pha loãng bằng nước muối (5mL), sau đó được chiết bằng EtOAc (20mL). Lóp hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được hòa tan trong DMF (1mL) và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn được hòa tan trong metanol nóng (10mL). Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Hợp chất 282 (44mg) được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,89 phút; m/z: 465,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 466,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 3,87 - 4,00 (m, 1 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 10,71 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 240,0°C.

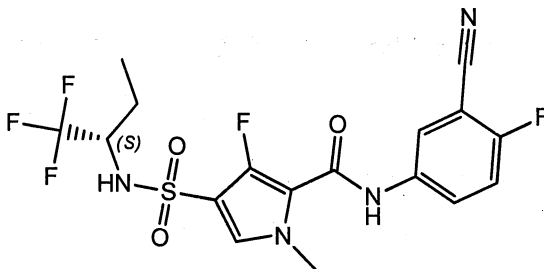
Hợp chất 283: N-(3-xyano-4-flo-5-metyl-phenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



2-flo-3-metylbenzonitril (18g, 133mmol) được thêm vào dung dịch chứa kali nitrat (13,5g, 133mmol) trong axit sulfuric (250mL) đã được làm lạnh đến 0°C, hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá và chất kết tủa màu vàng nhạt được lọc ra và được làm khô trong lò chân không, thu được sản phẩm thô 2-flo-3-metyl-5-nitro-benzonitril (18g). Sản phẩm thô 2-flo-3-metyl-5-nitro-benzonitril (18g) được khuấy trong MeOH (210mL) và nước (70mL). Bột Fe (16,7g) và HCl (36mL, 5 đương lượng) được thêm vào và hỗn

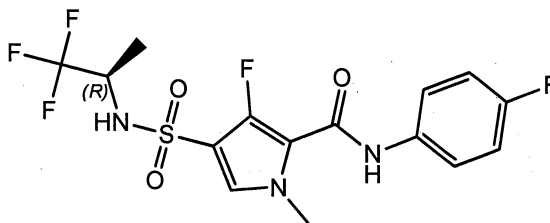
hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và sau khi loại bỏ dung môi hữu cơ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=9 bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa và được chiết bằng CH₂Cl₂ hai lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat và được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất dầu màu vàng. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được 5-amino-2-fluoro-3-methyl-benzonitril (5,1g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hợp chất 283 (123mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 229, sử dụng 5-amino-2-fluoro-3-methyl-benzonitril thay cho 3,4-difluoranilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,95 phút; m/z: 449,3 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 450,1. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,30 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,98 (dq, J=15,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J=6,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J=5,2, 2,6 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 10,31 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 214,8°C.

Hợp chất 284: N-(3-cyano-4-fluorophenyl)-3-fluoro-1-methyl-4-[[[(1S)-1-(trifluoromethyl)propyl]sulfonyl]pyrrol-2-carboxamit



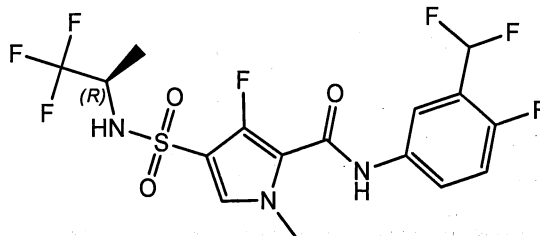
Hợp chất 284 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 281, sử dụng (S)-1-trifluoromethyl-propylamin thay cho 1-(trifluoromethyl)cyclopentanamin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,92 phút; m/z: 449,3 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 450,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,43 - 1,56 (m, 1 H), 1,62 - 1,74 (m, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,94 - 7,99 (m, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,33 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 177,3°C.

Hợp chất 285: 3-flo-N-(4-flophenyl)-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



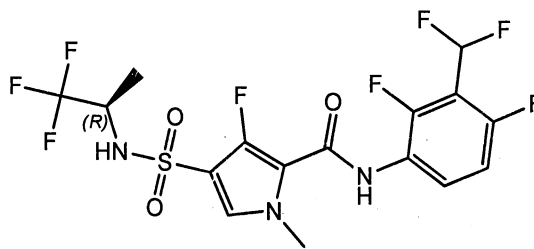
Hợp chất 285 (105mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 229, sử dụng 4-floanilin thay cho 3,4-difloanilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,87 phút; m/z: 410,3 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 411,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 7,51 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 2 H), 8,57 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 212,9°C.

Hợp chất 286: N-[3-(diflometyl)-4-flo-phenyl]-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



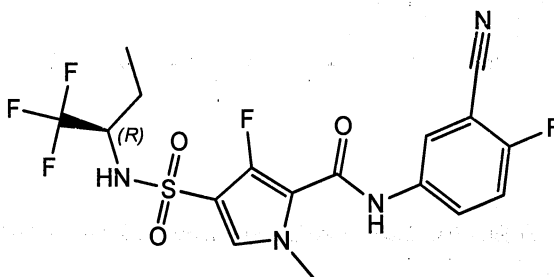
Hợp chất 286 (130mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 229, sử dụng 3-(diflometyl)-4-flo-anilin thay cho 3,4-difloanilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,93 phút; m/z: 460,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 461,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 - 4,03 (m, 1 H), 7,07 - 7,41 (m, 2 H), 7,54 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,01 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 8,60 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,28 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 198,8°C.

Hợp chất 287: N-[3-(diflometyl)-2,4-diflo-phenyl]-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



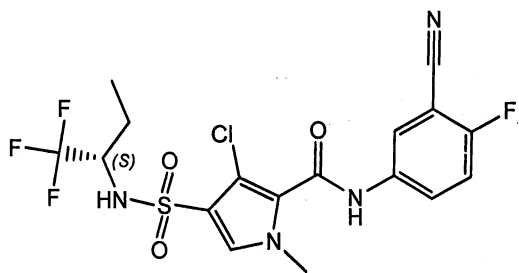
Hợp chất 287 (80mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 229, sử dụng 3-(difluoromethyl)-2,4-difluor-anilin thay cho 3,4-difluor-anilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,95 phút; m/z: 478,3 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 479,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 7,19 - 7,48 (m, 2 H), 7,56 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 1 H), 8,62 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 9,84 (s, 1 H).

Hợp chất 288: N-(3-cyano-4-fluorophenyl)-3-fluoro-1-methyl-4-[(1R)-1-(trifluoromethyl)propyl]sulfamoylpyrrole-2-carboxamide



Hợp chất 288 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 281, sử dụng (R)-1-trifluoromethyl-propylamin thay cho 1-(trifluoromethyl)cyclopentanamin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,92 phút; m/z: 449,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 450,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,43 - 1,56 (m, 1 H), 1,62 - 1,74 (m, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,97 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,34 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 175,7°C.

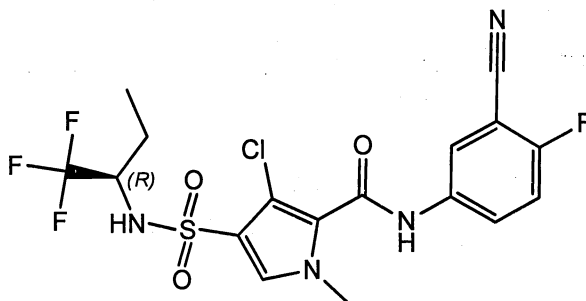
Hợp chất 289: 3-clo-N-(3-cyano-4-fluorophenyl)-1-methyl-4-[(1S)-1-(trifluoromethyl)propyl]sulfamoylpyrrole-2-carboxamide



Metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (1000mg, 3,68mmol) được hòa tan trong CH_3CN (18mL) trong ống áp suất và dung dịch này được làm khô bằng bột đã sàng qua rây phân tử (4Å) trong khoảng thời gian là 30 phút. (S)-1-triflometyl-propylamin (700,7mg, 5,51mmol) và NaHCO_3 (926mg, 11,03mmol) được nạp vào ống khác và hỗn hợp này được phân tán trong axetonitril (2mL) và được làm khô bằng bột đã sàng qua rây phân tử (4Å) trong khoảng thời gian là 30 phút. Hỗn hợp này được cho vào ống áp suất đã được rửa sạch bằng nitơ, được đậy nắp và được khuấy trong khối làm nóng ở 80°C trong 48 giờ và tiếp theo là trong 1 giờ ở 125°C bằng cách chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được cô. Phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5mL) được lọc và được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được metyl 3-clo-1-metyl-4-[[[(1S)-1-(triflometyl)propyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (829mg) dưới dạng chất nhựa rắn màu trắng. Lithi bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (1,844mL, 1M, 1,84mmol) được thêm vào metyl 3-clo-1-metyl-4-[[[(1S)-1-(triflometyl)propyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (167,2mg, 0,461mmol) và 5-amino-2-flo-benzonitril (81,6mg, 0,599mmol) đã được hòa tan trong THF (2mL) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl (5mL) và được pha loãng bằng nước muối (5mL), sau đó được chiết bằng EtOAc (20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn được hòa tan trong metanol (10mL). Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Hợp chất 289 (160mg) được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C . Phương pháp D: thời gian lưu: 1,92 phút; m/z: 465,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 466,0. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,81 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,46 - 1,59 (m, 1 H), 1,61 - 1,73 (m, 1 H), 3,72 - 3,82 (m, 4 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,99 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,49 (d,

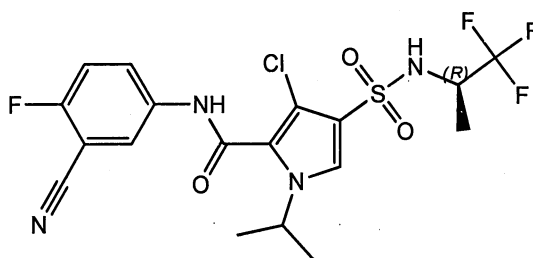
$J=8,6$ Hz, 1 H), 10,65 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 184,8°C.

Hợp chất 290: 3-clo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-[[*(1R)*-1-(triflo-metyl)propyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 290 (133mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 289, sử dụng (*R*)-1,1,1-triflo-2-butylamin thay cho (*S*)-1-triflometyl-propylamin. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,95 phút; m/z : 465,3 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 466,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,81 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,45 - 1,59 (m, 1 H), 1,61 - 1,73 (m, 1 H), 3,71 - 3,82 (m, 4 H), 7,56 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,99 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,6$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 10,65 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 183,8°C.

Hợp chất 291: 3-clo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1-isopropyl-4-[[*(1R)*-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit

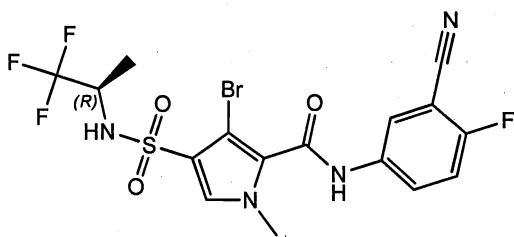


Metyl 3-clo-1H-pyrol-2-carboxylat (2g, 12,5mmol) được hòa tan trong DMF (20mL) trong môi trường khí N₂. NaH (60% phân tán trong dầu khoáng) [(601,6mg, 15,0mmol) được thêm theo từng phần vào và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. 2-iodopropan (1,5mL, 15,0mmol) được thêm theo từng giọt vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng bằng nước và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Phần

cần được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, sử dụng gradien rửa giải heptan-EtOAc; 100-0 → 50-50. Các phân đoạn sản phẩm được thu lại và được cô trong chân không, thu được metyl 3-clo-1-isopropyl-pyrol-2-carboxylat (1,2g) dưới dạng chất dầu. Metyl 3-clo-1-isopropyl-pyrol-2-carboxylat (1,2g, 5,95mmol) được thêm theo từng giọt vào axit closulfonic (1,99mL, 29,9mmol) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được để khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được thêm theo từng giọt vào hỗn hợp nước-nước đá được khuấy và được kiểm soát nhiệt độ (100mL), giữ nhiệt độ thấp hơn 5°C. Huyền phù màu trắng được tạo ra. Huyền phù nước thu được được chiết bằng Me-THF (2 x 50mL). Các dịch chiết gộp lại được rửa bằng nước muối và được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không, thu được metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-isopropyl-pyrol-2-carboxylat (1,7g), chất này được sử dụng ở dạng nguyên trạng trong bước tiếp theo. Metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-isopropyl-pyrol-2-carboxylat (1,7g, 5,66mmol) được hòa tan trong axetonitril nóng (3mL), chất đã sàng qua rây phân tử (~0,7g) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy. (R)-1,1,1-triflo-2-propylamin (960,7mg, 8,5mmol) được hòa tan trong axetonitril (2mL) trong bình riêng biệt, chất đã sàng qua rây phân tử (~0,7g) được thêm vào. Huyền phù này được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó NaHCO₃ (1,43g, 17,0mmol) được thêm vào. Bình này được đóng lại và được khuấy qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và các chất rắn được rửa bằng axetonitril (2 x 50mL). Các phân đoạn hữu cơ được gộp lại và được cô trong chân không. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, sử dụng gradien rửa giải heptan-EtOAc 100-0 → 50-50. Các phân đoạn sản phẩm được gộp lại và được cô trong chân không, thu được metyl 3-clo-1-isopropyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (907mg) dưới dạng chất rắn dạng bông. Metyl 3-clo-1-isopropyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (450mg, 1,194mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril 201mg, 1,43mmol) được hòa tan trong THF (được làm khô trên chất đã sàng qua rây phân tử) (10,1mL, 124,7mmol). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF) (3,58mL, 1M, 3,583mmol) được thêm theo từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, sử

dụng gradien rửa giải heptan-EtOAc 100-0 -> 50-50. Các phân đoạn sản phẩm được thu lại và được cô trong chân không. Sản phẩm này được làm kết tinh ra khỏi 2-propanol, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất 291 (58mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Dịch lọc được cô trong chân không và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế, tiếp tục thu được hợp chất 291 (247mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,10 phút; m/z: 479,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 480,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,42 (d, J=6,6 Hz, 6 H) 4,00 - 4,09 (m, 1 H) 4,71 (quin, J=6,7 Hz, 1 H) 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,95 - 8,00 (m, 1 H) 8,20 (dd, J=5,6, 2,5 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H).

Hợp chất 292: 3-bromo-N-(3-cyano-4-fluorophenyl)-1-methyl-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit



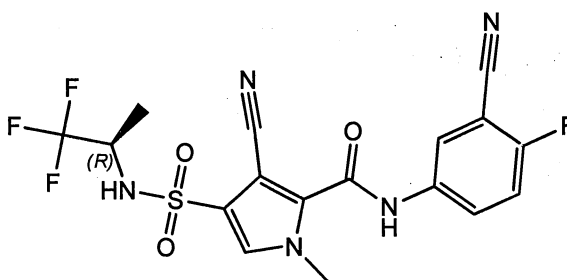
Metyl 3-bromo-1-metyl-pyrrol-2-carboxylat (5g, 22,93mmol) được thêm theo từng giọt vào axit closulfonic (13,4g, 114,7mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được để khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được thêm theo từng giọt vào hỗn hợp nước-nước đá được khuấy (300mL), giữ nhiệt độ thấp hơn 5°C. Chất kết tủa màu trắng nhạt được tạo ra. Các chất rắn được lọc và được rửa bằng nước (20mL), được tán mịn với diisopropylete và được làm khô trong lò chân không qua đêm, thu được metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrrol-2-carboxylat (3,9g).

Metyl 3-bromo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrrol-2-carboxylat (3,9g, 12,32mmol) được hòa tan trong axetonitril nóng (20mL) trong bình áp suất (100mL), chất đã sàng qua rây phân tử (10g) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy. (R)-1,1,1-triflo-2-propylamin (2,09g, 18,5mmol) được hòa tan trong axetonitril (20mL) trong bình riêng biệt, chất đã sàng qua rây phân tử (5g) được thêm vào. Huyền phù này được thêm vào hỗn hợp phản ứng này, và sau đó NaHCO₃ (3,1g, 36,96mmol) được thêm vào. Bình này được đóng lại và được khuấy qua đêm ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này

được lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silic oxit, sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc. Các phân đoạn chứa sản phẩm được làm bay hơi đến khi khô, thu được metyl 3-bromo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyletyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (4,24g) dưới dạng chất bột màu trắng.

Metyl 3-bromo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (150mg, 0,38mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (69,6mg, 0,5mmol) được hòa tan trong THF khô (5mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF) (1,14mL, 1M, 1,14mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng NH₄Cl bão hòa (5mL). Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được tinh chế trên silic oxit, sử dụng gradien từ heptan đến EtOAc, thu được hợp chất 292 (146mg) dưới dạng chất bột màu hồng nhạt sau khi tán mịn trong CH₂Cl₂/diisopropylete. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,00 phút; m/z: 496,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 498,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,01 (br. s., 1 H), 7,57 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,44 (br. s., 1 H), 10,74 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 189,2°C.

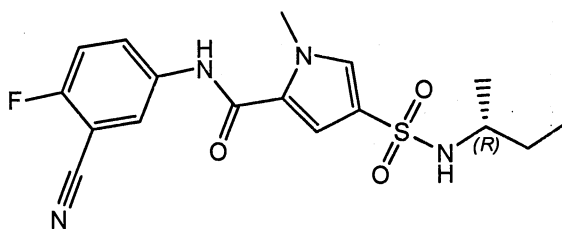
Hợp chất 293: 3-xyano-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 292 (94mg, 0,189mmol) và kẽm xyanua (13,6mg, 0,113mmol) trong DMF (0,8mL) được nạp vào lọ dùng trong lò vi sóng. Hỗn hợp này được sục N₂ trong 5 phút. tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (10,9mg, 0,00945mmol) được thêm vào và lọ này được đậy nắp. Hỗn hợp này được làm nóng ở 160°C trong 30 phút bằng cách chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Bước tinh chế được thực hiện bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, CH₃CN). Các phân đoạn sản phẩm

được thu lại và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được cô lần nữa, thu được hợp chất 293 (8,3mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,97 phút; m/z : 442,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 443,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 - 4,12 (m, 1 H) 7,60 (t, J=9,0 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,95 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H) 8,80 (br. s., 1 H) 11,18 (br. s., 1 H).

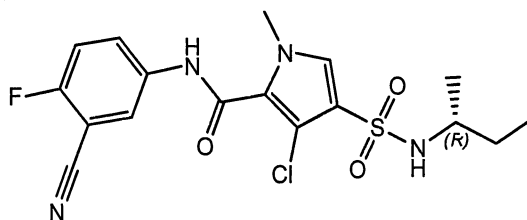
Hợp chất 294: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-[[1(R)-1-metylpropyl]-sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



5-[(3-xyano-4-flo-phenyl)carbamoyl]-1-metyl-pyrol-3-sulfonyl clorua (200mg, 0,59mmol) được hòa tan trong axetonitril (6mL) trong ống áp suất và dung dịch này được làm khô bằng bột đã sàng qua rây phân tử (4Å) trong khoảng thời gian là 30 phút. (R)-(-)-2-aminobutan (64,2mg, 0,88mmol) và NaHCO₃ (245,81mg, 2,93mmol) được nạp vào ống khác và hỗn hợp này được phân tán trong axetonitril (4mL) và được làm khô bằng bột đã sàng qua rây phân tử (4Å) trong khoảng thời gian là 30 phút. Hỗn hợp này được cho vào ống áp suất đã được rửa sạch bằng nitơ, được đậy nắp và được khuấy trong khối làm nóng ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua dải dicalit nhỏ và được rửa bằng diclometan (50mL). Dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (gradient rửa giải: EtOAc-heptan 0:100 đến 100:0), thu được hợp chất 294 (136mg).

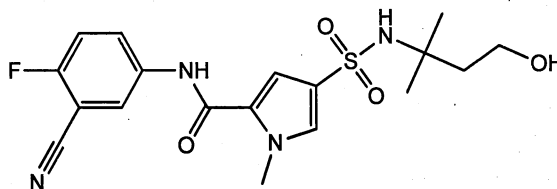
Phương pháp B: thời gian lưu: 1,00 phút; m/z : 377,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 378,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,91 - 0,99 (m, 3 H), 1,29 - 1,41 (m, 2 H), 3,01 - 3,15 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,17 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 2 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

Hợp chất 295: 3-clo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-[[1(R)-1-metylpropyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 295 (515mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 289, sử dụng (*S*)-(+)-2-aminobutan thay cho (*S*)-1-triflometyl-propylamin, khuấy ở 70°C trong 2 giờ để thu được methyl 3-clo-1-metyl-4-[[*(1R)*]-1-metylpropyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylat thay cho 80°C trong 48 giờ như được mô tả đối với methyl 3-clo-1-metyl-4-[[*(1S)*]-1-(triflometyl)propyl]sulfamoyl] pyrrol-2-carboxylat. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,01 phút; *m/z*: 411,1 (*M*-H)⁻; khối lượng chính xác: 412,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 1,00 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,31 - 1,45 (m, 2 H), 3,03-3,18 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 7,42 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,55 (t, *J*=9,1 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,98 (ddd, *J*=9,1, 4,9, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, *J*=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,64 (br. s., 1 H).

Hợp chất 296: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-4-[(3-hydroxy-1,1-dimetyl-propyl)-sulfamoyl]-1-metyl-pyrrol-2-carboxamit



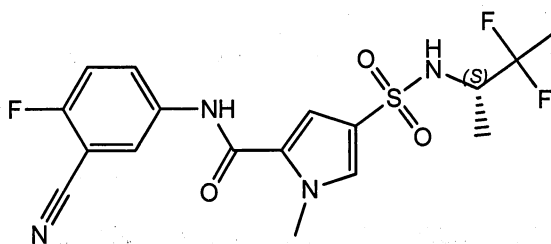
Hợp chất 296 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 294, sử dụng 3-amino-3-metylbutan-1-ol thay cho (*R*)-(-)-2-aminobutan. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,85 phút; *m/z*: 407,1 (*M*-H)⁻; khối lượng chính xác: 408,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 - 1,20 (m, 6 H), 1,67 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H), 3,48 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,45 (br. s., 1 H), 7,07 (br. s., 1 H), 7,34 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 2 H), 8,02 (ddd, *J*=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, *J*=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,25 - 10,51 (m, 1 H).

Tổng hợp (2*S*)-3,3-diflobutan-2-amin hydroclorua

Axit (*S*)-2-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)propanoic (39g, 206mmol), *N*,*O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (24g, 246mmol), HATU (117g, 308mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (66,3g, 513mmol) được hòa tan trong DMF (500mL) và

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (500mL) và chất kết tủa tạo thành được lọc ra. Bánh lọc được rửa bằng nước (1L) và được làm khô để thu được tert-butyl N-[(1S)-2-[metoxy(metyl)amino]-1-metyl-2-oxo-etyl]carbammat (36g) dưới dạng chất bột màu trắng. tert-butyl N-[(1S)-2-[metoxy(metyl)amino]-1-metyl-2-oxo-etyl]carbammat (35g, 151mmol) được hòa tan trong THF (500mL) và được làm lạnh đến 0°C. Metylmagie bromua (3,0M trong dietyl ete, 140mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (100mL) và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng nước, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô, thu được tert-butyl N-[(1S)-1-metyl-2-oxo-propyl]carbammat (22g) dưới dạng chất bột màu trắng. bis(2-metoxyletyl)aminosulfur triflorua (18,9g, 117,5mmol) được thêm vào dung dịch đã được làm nguội (-78°C) chứa tert-butyl N-[(1S)-1-metyl-2-oxo-propyl]carbammat (12g, 64,1mmol) trong CH₂Cl₂ (200mL). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và được chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, thu được tert-butyl N-[(1S)-2,2-diflo-1-metyl-propyl]carbammat (5,8g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Tert-butyl N-[(1S)-2,2-diflo-1-metyl-propyl]carbammat (5,8g, 27,7mmol) đã được hòa tan trong EtOAc (100mL). HCl (g) được sục khí qua trong 30 phút, và sau đó các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, thu được (2S)-3,3-diflobutan-2-amin hydroclorua (3,8g). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,69 (br. s., 3H), 3,76 - 3,63 (m, 1H), 1,72 (t, J=19,7 Hz, 3H), 1,28 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Hợp chất 297: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-4-[[1S)-2,2-diflo-1-metyl-propyl]-sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



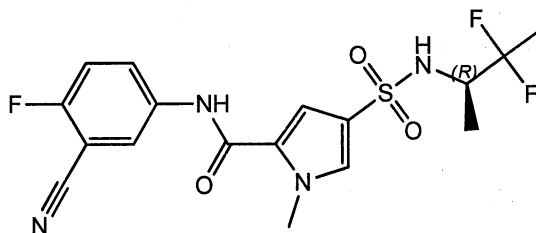
Hợp chất 297 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 294, sử dụng (2S)-3,3-diflobutan-2-amin hydroclorua thay cho (R)-(-)-2-aminobutan. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,79 phút; m/z: 413,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 414,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,57 (t, J=19,1 Hz, 3 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

Tổng hợp (2R)-3,3-diflobutan-2-amin

Axit (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (30g, 159mmol), N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (17,5g, 178mmol), HATU (74g, 195mmol) và N,N-diisopropyletylamin (30g, 232mmol) được hòa tan trong DMF (300mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và phần cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂ (500mL) và được rửa bằng nước muối (3 x 200mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, sử dụng ete dầu mỏ:EtOAc 2:1 làm dung dịch rửa giải, thu được tert-butyl N-[(1R)-2-[methoxy(metyl)amino]-1-metyl-2-oxo-etyl]carbammat (28,9g). Tert-butyl N-[(1R)-2-[methoxy(metyl)amino]-1-metyl-2-oxo-etyl]carbammat được hòa tan trong THF (300mL) và được làm lạnh đến 0°C. Metylmagie bromua 3,0M trong dietyl ete (85mL, 255mmol) được thêm theo từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng NH₄Cl bão hòa và được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, thu được tert-butyl N-[(1R)-1-metyl-2-oxo-propyl]carbammat (18,9g). bis(2-metoxyletyl)aminosulfur triflorua (18,9g, 117,5mmol) được thêm theo từng giọt vào dung dịch đã được làm nguội (-78°C) chứa tert-butyl N-[(1R)-1-metyl-2-oxo-propyl]carbammat (10g, 53,4mmol) trong CH₂Cl₂ (200mL) và tiếp tục khuấy trong 2 giờ ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, sử dụng gradien từ ete dầu mỏ đến ete dầu mỏ:EtOAc 1:1, thu

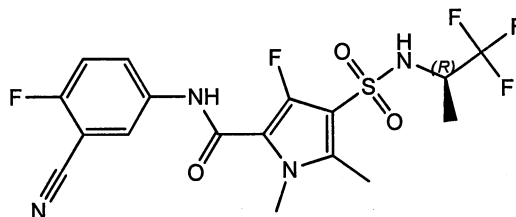
được tert-butyl N-[(1R)-2,2-diflo-1-metyl-propyl]carbamát (6,77g). Tert-butyl N-[(1R)-2,2-diflo-1-metyl-propyl]carbamát (6,77g) được hòa tan trong EtOAc (50mL). HCl trong EtOAc được thêm vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa tạo thành được lọc ra và được làm khô trong chân không cao, thu được (2R)-3,3-diflobutan-2-amin hydroclorua (3,5g).

Hợp chất 298: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-4-[[[(1R)-2,2-diflo-1-metyl-propyl]-sulfamoyl]-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 298 được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 294, sử dụng (2R)-3,3-diflobutan-2-amin hydroclorua thay cho (R)-(-)-2-aminobutan. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,79 phút; m/z: 413,0 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 414,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,57 (t, J=19,1 Hz, 3 H), 3,43 - 3,57 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

Hợp chất 299: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-flo-1,5-dimetyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit

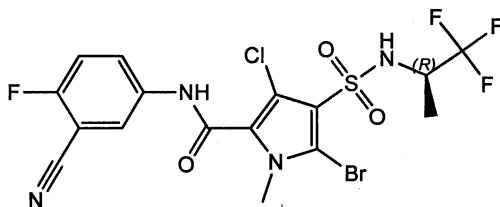


Br₂ (510mg, 3,191mmol) đã được hòa tan trong HOAc (20mL) được thêm vào etyl 3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (1050mg, 3,03mmol) và dung dịch này được đun hồi lưu trong 1 giờ. Br₂ bổ sung (0,25 đương lượng) được thêm vào và dung dịch này được đun hồi lưu trong 1 giờ nữa. Br₂ bổ sung (0,3 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được để đạt đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn thu được được hòa tan trong EtOAc (50mL), được rửa bằng dung dịch NaHCO₃, được

làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô, thu được ethyl 5-bromo-3-fluoro-1-methyl-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylat (1,19g) dưới dạng chất bột màu trắng. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,92 phút; m/z: 423,2 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 424,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,94 - 4,07 (m, 1 H), 4,28 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 8,88 (d, J=8,8 Hz, 1 H). Dung dịch ethyl 5-bromo-3-fluoro-1-methyl-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylat (963mg, 2,265mmol), tetrametyltin (852,8mg, 4,53mmol) trong DMF (7mL), được rửa sạch bằng nitơ trong vòng 5 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (261,7mg, 0,226mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở 140°C trong vòng 30 phút bằng cách chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được cô và phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được ethyl 3-fluoro-1,5-dimethyl-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylat (769mg) dưới dạng chất bột dạng bông màu trắng. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,89 phút; m/z: 359,3 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 360,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,27 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,86 - 3,98 (m, 1 H), 4,26 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 8,54 (d, J=8,8 Hz, 1 H). Lithi bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (1,66mL, 1M, 1,66mmol) được thêm vào ethyl 3-fluoro-1,5-dimethyl-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylat (149,6mg, 0,415mmol) và 5-amino-2-fluorobenzonitril (73,5mg, 0,54mmol) được hòa tan trong THF (2mL) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl (5mL) và được pha loãng bằng nước muối (5mL), sau đó được chiết bằng EtOAc (20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được hòa tan trong DMF (1mL) và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn được hòa tan trong metanol (2mL). Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Chất bột được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 299 (76mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,88 phút; m/z: 449,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 450,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,85 - 3,99 (m, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,95 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,35 (s, 1 H).

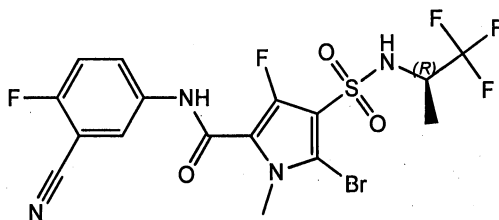
Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 177,5°C.

Hợp chất 300: 5-bromo-3-clo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 199 (1100mg, 2,43mmol), DMF (15mL), N-bromosuxinimit (449,8mg, 2,5mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 64 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (150mL). Các chất rắn màu hồng được lọc, được rửa bằng nước và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 40%), thu được hợp chất 300 (348mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,07 phút; m/z: 530,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 531,9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,89 - 4,09 (m, 1 H), 7,57 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,97 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,77 (br. s., 1 H), 10,88 (br. s., 1 H).

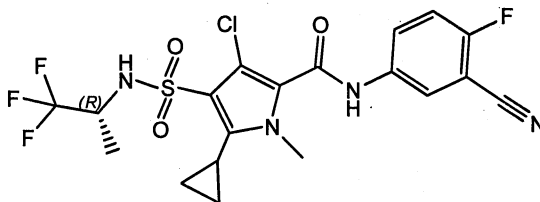
Hợp chất 301: 5-bromo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hỗn hợp chứa etyl 5-bromo-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (174mg, 0,409mmol), lithi hydroxit (29,4mg, 1,23mmol), THF (20mL) và nước (đã được chưng cất, 20mL) được khuấy qua đêm. LiOH bổ sung được thêm vào (3 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô, phần cặn thu được được hòa tan trong nước (50mL) và dung dịch này được trung hòa bằng HCl (1M trong H₂O). Chất bột màu trắng tạo thành được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được axit 5-bromo-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-

carboxylic (111mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,05 phút; m/z: 397,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 397,9. Axit 5-bromo-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (106,9mg, 0,269mmol), HATU (127,9mg, 0,336mmol) và 5-amino-2-flo-benzonitril (73,3mg, 0,538mmol) được hòa tan trong DMF (1mL), Et₃N (0,112mL, 0,808mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua ngày cuối tuần ở 55°C. Dung dịch này được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô. Phần cần được hòa tan trong metanol (2mL). Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 301 (54mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,99 phút; m/z: 515,2 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 516,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,95 - 4,07 (m, 1 H), 7,55 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,95 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,91 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,55 (s, 1 H).

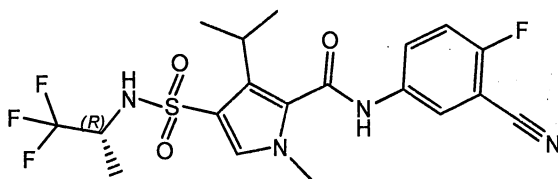
Hợp chất 302: 3-clo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-5-xyclopropyl-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 300 (130mg, 0,24mmol) và kali xyclopropyltrifloborat (54,3mg, 0,37mmol) được hòa tan trong dimetoxietan (1,5mL) và nước cất (0,4mL). Hỗn hợp này được loại khí bằng N₂ trong 5 phút. Cs₂CO₃ (239mg, 0,73mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được loại khí bằng N₂. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (28,3mg, 0,024mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được loại khí bằng N₂. Lọ được đậy nắp và hỗn hợp này được làm nóng ở 90°C trong 30 phút bằng cách chiếu xạ vi sóng, tiếp theo ở 120°C trong 30 phút bằng cách chiếu xạ vi sóng và ở 140°C trong lò vi sóng trong 30 phút bằng cách chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp này được làm nguội và EtOAc được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách ra. Lớp nước được axit hóa bằng HCl (1M) và được chiết bằng etyl axetat (5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien rửa giải heptan-EtOAc 100-0 -> 0-50 và được tinh chế

tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, CH₃CN), thu được hợp chất 302 (10mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,10 phút; m/z: 491,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 492,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,73 - 0,91 (m, 2 H), 1,03-1,15 (m, 2 H), 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,72-1,83 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,93 - 4,09 (m, 1 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,97 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,29 (br. s., 1 H), 10,73 (br. s., 1 H).

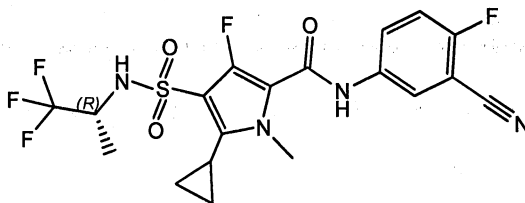
Hợp chất 303: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-isopropyl-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Metyl 3-bromo-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (500mg, 1,27mmol) và kali isopropenyltrifloborat (291mg, 1,9mmol) được nạp vào lọ dùng trong lò vi sóng. Toluene (6,5mL) và nước cất (0,65mL) được thêm vào và hỗn hợp này được sục N₂ trong 5 phút. Pd(OAc)₂ (57,1mg, 0,254mmol) và butyldi-1-adamantylphosphin (137mg, 0,382mmol) được thêm vào trong môi trường khí N₂, và sau đó Cs₂CO₃ (1243mg, 3,82mmol) được thêm vào. Lọ được đậy nắp và hỗn hợp này được làm nóng ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và Me-THF được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien rửa giải heptan-EtOAc 100-0 đến 70-30. Các phân đoạn sản phẩm được thu lại và được cô trong chân không, thu được metyl 3-isopropenyl-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (350mg) dưới dạng chất bán rắn. Metyl 3-isopropenyl-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (350mg, 0,988mmol) được hòa tan trong THF (50mL), Pd/C (10%) (158mg) được thêm vào trong môi trường khí N₂ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường khí H₂ đến khi 1 đương lượng H₂ được hấp thụ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua dicalit trong môi trường khí nitơ, và dung môi được loại bỏ trong chân không, thu được sản phẩm thô metyl 3-isopropyl-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (352mg).

Metyl 3-isopropyl-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (175mg, 0,491mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (89,61mg, 0,638mmol) đã được hòa tan trong THF (3,9mL) được làm khô trên chất đã sàng qua rây phân tử. Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF, 1,5mL, 1,5mmol) được thêm theo từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm này được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien rửa giải heptan-EtOAc 100-0 đến 50-50 và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, CH₃CN). Các phân đoạn sản phẩm được thu lại và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được cô trong chân không lần nữa, thu được hợp chất 303 (77mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,06 phút; m/z: 459,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 460,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,18-1,30 (m, 6 H) 3,32 - 3,41 (m, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,75 - 3,90 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H) 7,90 - 8,02 (m, 1 H) 8,12 - 8,25 (m, 2 H) 10,81 (s, 1 H).

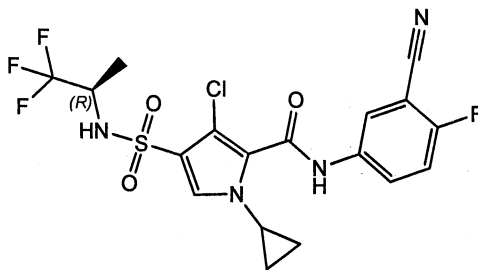
Hợp chất 304: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-5-xyclopropyl-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Nitơ được sục qua hỗn hợp chứa hợp chất 301 (44,4mg, 0,086mmol), kali xyclopropyltrifloborat (38,3mg, 0,26mmol), Cs₂CO₃ (84mg, 0,26mmol) trong dimetoxietan (2mL) và nước cất (0,2mL) trong vòng 5 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (19,9mg, 0,0172mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở 140°C trong vòng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (10mL) và nước (5mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn được hòa tan trong metanol (2mL). Nước

được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 304 (21mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,98 phút; m/z: 475,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 476,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 - 0,91 (m, 2 H), 1,04 - 1,10 (m, 2 H), 1,23 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,71 - 1,81 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,90 - 4,03 (m, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,95 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 161,4°C.

Hợp chất 305: 3-clo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1-xyclopropyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



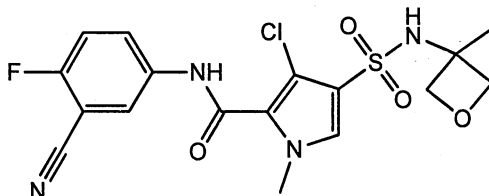
Axit metyl 3-clo-1H-pyrol-2-carboxylat (2g, 12,53mmol), xyclopropylboronic (2,153g, 25,07mmol), Na₂CO₃ (2,66g, 25,07mmol) trong dicloetan (50mL) được nạp vào bình (250mL). 2,2'-bipyridin (1,98g, 12,53mmol) và đồng(II) axetat (2,3g, 12,53mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy mạnh trong không khí và được làm nóng ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và được rửa bằng nước/NH₄OH. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô (MgSO₄), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, sử dụng gradien rửa giải heptan-EtOAc 100-0 -> 70-30. Các phân đoạn sản phẩm được thu lại và được cô trong chân không, thu được metyl 3-clo-1-xyclopropyl-pyrol-2-carboxylat (1,15g) dưới dạng chất dầu màu vàng. Axit closulfonic (0,46mL, 6,91mmol) đã được hòa tan trong diclometan (1mL) được thêm vào metyl 3-clo-1-xyclopropyl-pyrol-2-carboxylat (1,15g, 5,76mmol) trong CH₂Cl₂ (17,7mL, 275,9mmol) trong bể nước đá và được khuấy 30 phút. Phản ứng được khuấy tiếp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, chất kết tủa được lọc ra được rửa bằng diisopropylete và được sử dụng ở dạng nguyên trạng trong bước tiếp theo (0,7g sau khi làm khô trong chân không). Chất kết tủa (0,7g) được thêm vào SOCl₂ (0,7g, 2,503mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được làm nguội và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 16 giờ và được cô trong chân không. Nước đá được thêm vào phần cặn và hỗn hợp này được chiết bằng Me-THF. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô (MgSO_4), được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, sử dụng gradien rửa giải heptan-EtOAc 100-0 $\rightarrow$ 70-30. Các phân đoạn sản phẩm được thu lại và được cô trong chân không, thu được metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-xyclopropyl-pyrol-2-carboxylat (359mg) dưới dạng chất dầu, chất dầu này hóa rắn khi để yên. Metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-xyclopropyl-pyrol-2-carboxylat (359mg, 1,20mmol) được hòa tan trong axetonitril nóng (3mL), chất đã sàng qua rây phân tử (khoảng 0,7g) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy. (R)-1,1,1-triflo-2-propylamin (204,2mg, 1,81mmol) được hòa tan trong axetonitril (2mL) trong bình riêng biệt, chất đã sàng qua rây phân tử (khoảng 0,7g) được thêm vào. Huyền phù này được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó NaHCO_3 (303,5mg, 3,61mmol) được thêm vào. Bình này được đóng lại và được khuấy qua đêm ở 80°C . Hỗn hợp phản ứng được lọc và các chất rắn được rửa bằng axetonitril (2 x 50mL). Các phân đoạn hữu cơ được gộp lại và được cô trong chân không. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel (pha rắn, 40g), sử dụng gradien rửa giải heptan-EtOAc 100-0 $\rightarrow$ 50-50. Các phân đoạn sản phẩm được gộp lại và được cô trong chân không để thu được metyl 3-clo-1-xyclopropyl-4-[[$(1R)$ -2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (281mg) dưới dạng chất dầu, chất dầu này hóa rắn khi để yên.

Metyl 3-clo-1-xyclopropyl-4-[[$(1R)$ -2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (100mg, 0,267mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (48,681mg, 0,347mmol) được hòa tan trong THF (2,1mL, 25,8mmol). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF) (0,8mL, 1M, 0,8mmol) được thêm theo từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô (MgSO_4), được lọc và được cô trong chân không. Bước tinh chế được thực hiện bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30 x 150mm, pha động: 0,25% NH_4HCO_3 trong nước, CH_3CN). Các phân đoạn sản phẩm được thu lại và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong MeOH và được cô trong chân không lần nữa để thu được hợp chất 305 (80mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,06 phút; m/z: 477,0 (M-H^-); khối

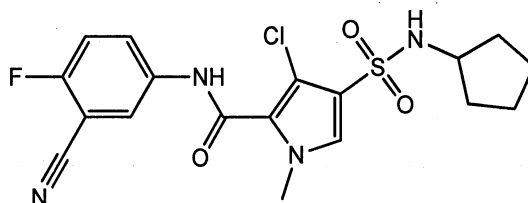
lượng chính xác: 478,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 - 1,05 (m, 4 H), 1,17 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,61 - 3,76 (m, 1 H), 3,93 - 4,12 (m, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 8,17 - 8,23 (m, 1 H), 8,49 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 10,86 (s, 1 H).

Hợp chất 306: 3-clo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1-metyl-4-[(3-metyloxetan-3-yl)sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



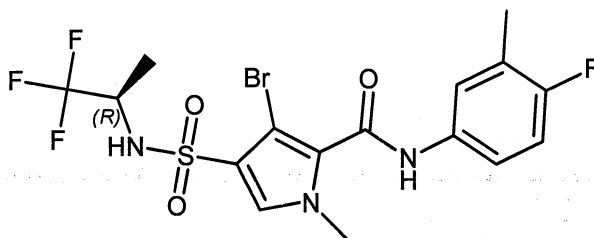
Hợp chất 306 (179mg) được điều chế trong hai bước từ metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 269, sử dụng 3 đương lượng 3-metyl-3-oxetanamin thay cho 1,5 đương lượng isopropylamin trong bước thứ nhất. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,86 phút; m/z : 425,1 (M-H^-); khối lượng chính xác: 426,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,15 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H), 4,66 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,55 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,78 - 8,76 (m, 1 H), 7,98 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 10,65 (br. s., 1 H).

Hợp chất 307: 3-clo-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-4-(xyclopentylsulfamoyl)-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



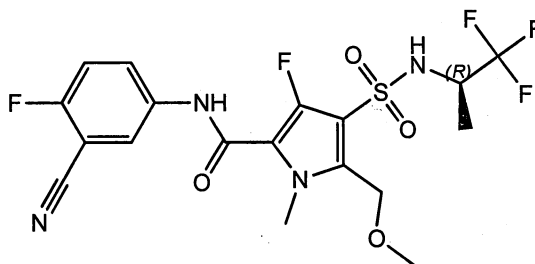
Hợp chất 307 (241mg) được điều chế trong hai bước từ metyl 3-clo-4-closulfonyl-1-metyl-pyrol-2-carboxylat theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 269, sử dụng 3 đương lượng xyclopentylamin thay cho 1,5 đương lượng isopropylamin trong bước thứ nhất. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,05 phút; m/z : 423,1 (M-H^-); khối lượng chính xác: 424,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 - 1,51 (m, 4 H), 1,51 - 1,77 (m, 4 H), 3,41 - 3,52 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 7,52 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 (br. s., 1 H), 7,91 - 8,07 (m, 1 H), 8,14 - 8,27 (m, 1 H), 10,65 (br. s., 1 H).

Hợp chất 308: 3-bromo-N-(4-flo-3-metyl-phenyl)-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hợp chất 308 có thể được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 292, sử dụng 4-flo-3-metyl-anilin thay cho 5-amino-2-flobenzonitril. Phương pháp B: thời gian lưu: 1,07 phút; m/z: 486,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 487,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,93 - 4,07 (m, 1 H), 7,13 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,39 (br. s., 1 H), 10,36 (s, 1 H).

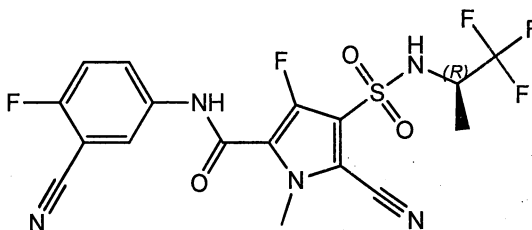
Hợp chất 309: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-flo-5-(metoxymetyl)-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Nitơ được sục qua hỗn hợp chứa hợp chất 301 (được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong phần tổng hợp 301, nhưng trên quy mô lớn hơn, 100,1mg, 0,194mmol), kali triflo(metoxymetyl)borat (88,6mg, 0,58mmol), Cs₂CO₃ (189,9mg, 0,58mmol), DME (3mL, 29,0mmol), nước (đã được chưng cất, 0,25mL) trong vòng 5 phút. Sau đó, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (44,9mg, 0,039mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở 140°C trong vòng 30 phút bằng cách chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng tiếp bằng cách chiếu xạ vi sóng trong 60 phút ở 160°C, và tiếp theo hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (50mL) và nước (50mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và được tinh chế tiếp bằng kỹ thuật HPLC điều chế (pha tĩnh:

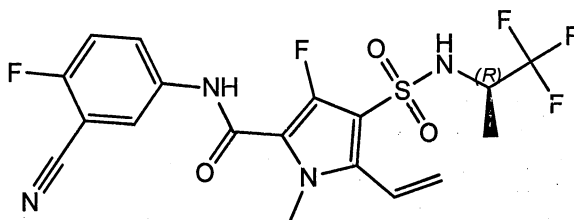
RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30 x 250mm, pha động: 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, CH₃CN), thu được hợp chất 309 (20mg) dưới dạng chất bột màu trắng sau khi làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,91 phút; m/z: 479,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 480,1. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 180,7°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,90 - 4,02 (m, 1 H), 4,64 - 4,73 (m, 2 H), 7,55 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 10,54 (s, 1 H).

Hợp chất 310: 5-xyano-N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



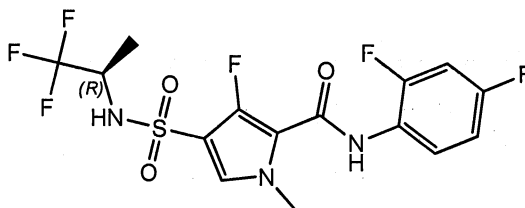
Hợp chất 301 (được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong phần tổng hợp 301, nhưng trên quy mô lớn hơn, 185,6mg, 0,346mmol), đồng (I) xyanua (93,04mg, 1,04mmol), DMF (2mL, 25,8mmol) được làm nóng 110 phút ở 160°C bằng cách chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (50mL), được rửa bằng amoniac, được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel với gradien EtOAc/heptan từ 10 đến 50%. Các phân đoạn sản phẩm được cô. Phần cặn được hòa tan trong metanol (5mL) và sản phẩm kết tinh lại sau khi thêm nước. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 310 (45mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,91 phút; m/z: 460,3 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 461,1. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 211,4°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 7,57 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,32 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,87 (s, 1 H).

Hợp chất 311: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]-5-vinyl-pyrol-2-carboxamit



Nitơ được sục qua hỗn hợp chứa hợp chất 301 (được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong phần tổng hợp 301, nhưng trên quy mô lớn hơn, 446mg, 0,87mmol), kali vinyltrifloborat (348,0mg, 2,60mmol), Cs_2CO_3 (846,5mg, 2,60mmol), DME (7mL), nước (1mL) trong vòng 5 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (200,1mg, 0,17mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được làm nóng ở 140°C trong vòng 30 phút bằng cách chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn thu được được hòa tan trong EtOAc (50mL) và nước (25mL). Lọc hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn thu được được hòa tan trong metanol (10mL). Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C , thu được hợp chất 311 (297mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,94 phút; m/z: 461,1 ($\text{M}-\text{H}^-$); khối lượng chính xác: 462,1. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở $10^\circ\text{C}/\text{phút}$: đỉnh cực (pic) ở $195,8^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,17 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 1 H), 5,78 - 5,82 (m, 1 H), 5,84 (s, 1 H), 6,80 - 6,91 (m, 1 H), 7,55 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,96 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,6$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 10,51 (s, 1 H).

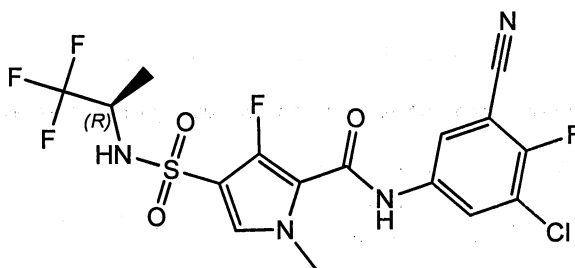
Hợp chất 312: N-(2,4-diflophenyl)-3-flo-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxamit



Et_3N (0,19mL, 1,35mmol) được thêm vào axit 3-flo-1-metyl-4-[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrrol-2-carboxylic (146mg, 0,46mmol), HATU (218mg, 0,57mmol), 2,4-difloanilin (119,8mg, 0,92mmol) trong DMF (1mL, 12,92mmol) và

được khuấy ở 65°C qua đêm. Dung dịch này được nạp trực tiếp lên cột silicagel và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cần được làm kết tinh ra khỏi metanol (10mL) sau khi thêm nước. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô ở 50°C qua đêm, thu được hợp chất 312 (105mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,88 phút; m/z: 428,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 429,1. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 179,4°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 7,54 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 8,59 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 9,69 (s, 1 H).

Hợp chất 313: N-(3-clo-5-xyano-4-flo-phenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit

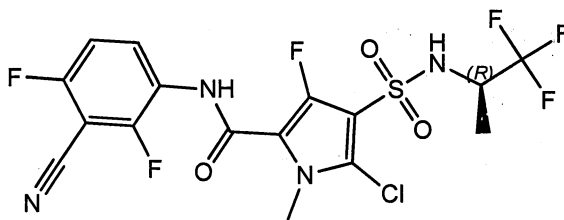


HATU (31,17g, 82,0mmol) và DIPEA (15,89g, 123,0mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit 3-clo-2-flo-5-nitro-benzoic (9g, 40,99mmol) trong DMF (150mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. NH₄Cl (3,29g, 61,5mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Nước được thêm vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được thu lại, được rửa bằng nước muối, được làm khô và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat=1/1), thu được 3-clo-2-flo-5-nitro-benzamit (3g). POCl₃ được thêm (6,86g, 44,74mmol) theo từng giọt vào dung dịch chứa 3-clo-2-flo-5-nitro-benzamit (3g) trong CH₃CN (50mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm bay hơi và dung dịch NaHCO₃ được thêm vào để điều chỉnh độ pH đến 7-8. CH₂Cl₂ được thêm vào và lớp hữu cơ được thu lại, được làm khô và được làm bay hơi, thu được 3-clo-2-flo-5-nitro-benzonitril (1,6g). Hỗn hợp chứa 3-clo-2-flo-5-nitro-benzonitril (1,5g, 7,48mmol) trong etyl axetat (40mL) được hydro hóa ở nhiệt độ phòng với Pd/C (0,3g) làm chất xúc tác. Sau khi hấp thu H₂, chất xúc tác được lọc ra và dịch lọc được làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế

bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao (cột: ADIKMA Diamonsil (2) C₁₈, 150*25*5 μ m, lưu lượng: 35mL/phút, pha động A: nước đã được tinh chế (chứa 0,5% HCl), pha động B: CH₃CN, gradien: 53-83% (%B). Dung dịch NaHCO₃ được thêm vào để điều chỉnh độ pH đến 8. Phân đoạn mong muốn được thu lại và dung môi được cô trong chân không, thu được 5-amino-3-clo-2-flo-benzonitril (253mg).

Hợp chất 313 (118mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 312, sử dụng 5-amino-3-clo-2-flo-benzonitril thay cho 2,4-difloanilin. Phương pháp D: thời gian lưu: 2,01 phút; m/z: 469,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 470,0. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 205,4°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 7,58 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J=5,1, 2,6 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=6,7, 2,5 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 10,40 (s, 1 H).

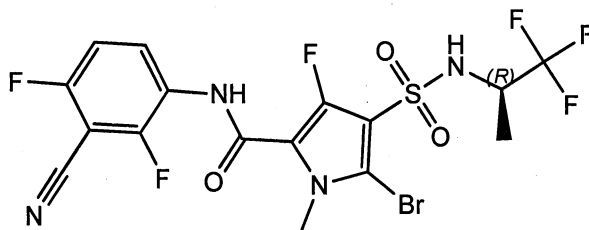
Hợp chất 314: 5-clo-N-(3-xyano-2,4-diflo-phenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



NCS (20,0mg, 0,15mmol) được thêm vào hợp chất 181 (được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 181, nhưng trên quy mô lớn hơn, 68mg, 0,15mmol), axetonitril (1mL, 19,15mmol) DMF (1mL) và được khuấy qua ngày cuối tuần. NCS bổ sung (0,75 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được nạp trực tiếp lên cột silicagel và được tinh chế bằng cách sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô. Phần cần thu được được hòa tan trong metanol (5mL) và sản phẩm kết tinh lại sau khi thêm nước. Chất bột màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 314 (9,6mg). Phương pháp B: thời gian lưu: 1,05 phút; m/z: 486,9 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 488,0.

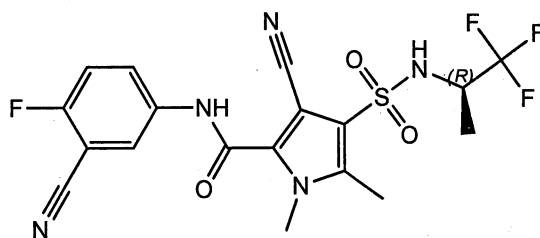
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,95-4,15 (m, 1 H), 7,47 (td, J=9,0, 1,4 Hz, 1 H), 8,03 (td, J=8,9, 6,2 Hz, 1 H), 8,96 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,22 (s, 1 H).

Hợp chất 315: 5-bromo-N-(3-cyano-2,4-difluorophenyl)-3-fluoro-1-methyl-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfonyl]pyrrol-2-carboxamit



Hợp chất 181 (được tổng hợp theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 181, nhưng trên quy mô lớn hơn, 221mg, 0,486mmol) và NBS (129,9mg, 0,73mmol) được hòa tan trong DMF (1,5mL) và axetonitril (1,5mL) và được khuấy qua đêm. NBS bổ sung (50mg) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được thực hiện trực tiếp kỹ thuật sắc ký cột trên hệ thống sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô. Phần cần được làm kết tinh ra khỏi metanol (10mL) sau khi thêm nước. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 315 (125mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,93 phút; m/z: 533,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 534,0. Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 197,6°C. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,95 - 4,08 (m, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 1 H), 8,95 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,28 (s, 1 H).

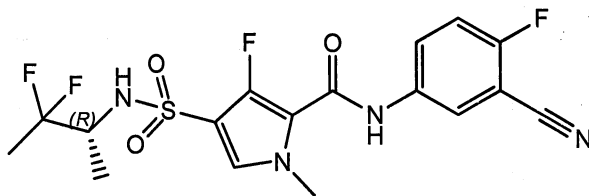
Hợp chất 316: 3-cyano-N-(3-cyano-4-fluorophenyl)-1,5-dimethyl-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfonyl]pyrrol-2-carboxamit



Etyl 3-fluoro-1,5-dimethyl-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl]sulfonyl]pyrrol-2-carboxylat (211mg, 0,59mmol), kali xyanua (190,9mg, 2,93mmol), DMA (5mL, 54,0mmol), 18-crown-6 (156,6mg, 0,59mmol) được làm nóng ở 165°C trong vòng 6 giờ và được làm nóng qua đêm ở 150°C. Hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cần thu được được hòa tan trong nước/EtOAc (10/20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cần thu được được tinh chế bằng kỹ thuật

sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô, thu được etyl 3-xyano-1,5-dimetyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (27mg) dưới dạng chất dầu trong suốt, chất dầu này được sử dụng ở dạng nguyên trạng. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,74 phút; m/z: 366,0 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 367,1. Lithi bis(trimetylsilyl)amit trong toluen (0,296mL, 1M, 0,296mmol) được thêm vào hỗn hợp chứa etyl 3-xyano-1,5-dimetyl-4-[[[(1R)-2,2,2-triflo-1-metyl-etyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (27mg, 0,07mmol) và 5-amino-2-flo-benzonitril (13,1mg, 0,10mmol) trong THF (2mL) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch NH₄Cl (5mL) và được pha loãng bằng nước muối (5mL), sau đó được chiết bằng EtOAc (20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulphat, được lọc và được cô. Phần cặn được hòa tan trong DMF (1mL) và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô và phần cặn được hòa tan trong metanol (2mL). Nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C, thu được hợp chất 316 (8mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,78 phút; m/z: 456,1 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 457,1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3 H), CH₃ overlapping DMSO signal, 3,72 (s, 3 H), 3,93 - 4,05 (m, 1 H), 7,59 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,94 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,75 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 11,16 (s, 1 H).

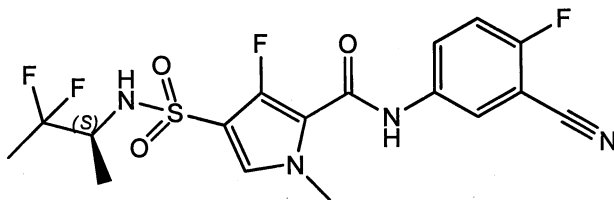
Hợp chất 317: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-4-[[[(1R)-2,2-diflo-1-metyl-propyl]sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxamit



Etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (725mg, 2,54mmol), (2R)-3,3-diflobutan-2-amin hydroclorua (415,7mg), NaHCO₃ (853mg, 10,2mmol), axetonitril (10mL) và chất đã sàng qua rây phân tử 4A (3000mg) được làm nóng ở 80°C trong 18 giờ trong ống áp suất. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và các chất rắn trên màng lọc được rửa bằng axetonitril (2 x 10mL). Dịch lọc được cô. Phần cặn (1g) được thực hiện kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 0 đến 100% EtOAc

trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không ở 50°C, thu được etyl 4-[[[(1*R*)-2,2-diflo-1-metyl-propyl]sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (882mg) dưới dạng chất bột màu trắng. Etyl 4-[[[(1*R*)-2,2-diflo-1-metyl-propyl]sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (150mg, 0,42mmol) và 5-amino-2-flobenzonitril (75,9mg, 0,54mmol) được hòa tan trong THF (5mL). Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,67mL, 1M, 1,67mmol) được thêm theo từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng NH₄Cl bão hòa (trong nước, 5mL). Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel (etyl axetat trong heptan 0 đến 100% và lần nữa bằng etyl axetat trong heptan 0 đến 60%). Các phân đoạn mong muốn được làm bay hơi đến khi khô, phần cặn thu được được hòa tan trong isopropanol đang hồi lưu (7mL) và được khuấy âm để thu được huyền phù. Các chất rắn màu trắng được lọc và được rửa bằng isopropanol (1mL) để thu được hợp chất 317 (115mg) dưới dạng chất bột màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,58 (t, J=19,1 Hz, 3 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 7,48 - 7,54 (m, 1 H), 7,54 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,04 - 8,37 (m, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,32 (br. s., 1 H). Phương pháp B: thời gian lưu: 0,98 phút; m/z: 431,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 432,1.

Hợp chất 318: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-4-[[[(1*S*)-2,2-diflo-1-metyl-propyl]sulfamoyl]-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxamit

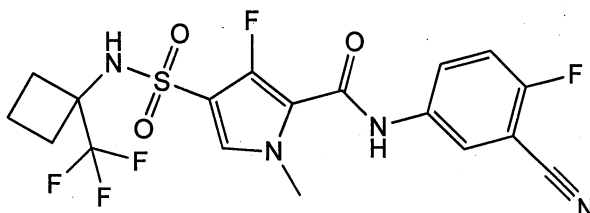


Hợp chất 318 (111mg) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất 317, sử dụng (2*S*)-3,3-diflobutan-2-amin hydroclorua thay cho (2*R*)-3,3-diflobutan-2-amin hydroclorua. Phương pháp B: thời gian lưu: 0,98 phút; m/z: 431,1 (M-H)⁺; khối lượng chính xác: 432,1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,58 (t, J=19,1 Hz, 3 H), 3,48 - 3,61 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 7,52 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,54 (t, J=9,2 Hz,

1 H), 7,96 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,9$ Hz, 1 H), 8,10 - 8,28 (m, 1 H), 8,17 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 10,34 (br. s., 1 H). Kỹ thuật phân tích nhiệt lượng quét vi sai: từ 30 đến 300°C ở 10°C/phút: đỉnh cực (pic) ở 167,9°C.

Hợp chất 319: N-(3-xyano-4-flo-phenyl)-3-flo-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)xcyclobutyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxamit



Hỗn hợp etyl 4-closulfonyl-3-flo-1-metyl-pyrol-2-carboxylat (640mg, 2,20mmol), 1-(triflometyl)xcyclobutan-1-amin (1710mg, 12,29mmol), NaHCO_3 (553mg, 6,58mmol), axetonitril (12,8mL, 245,1mmol) và chất đã sàng qua rây phân tử 4A (250mg) được khuấy và được đun hồi lưu tổng cộng trong 5 ngày (sau 2 ngày, 4 đương lượng 1-(triflometyl)xcyclobutan-1-amin nữa được thêm vào). Hỗn hợp phản ứng này được lọc khi vẫn còn nóng. Dịch lọc được cô và phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không ở 50°C, thu được etyl 3-flo-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)xcyclobutyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (631mg) dưới dạng các tinh thể màu trắng. Phương pháp D: thời gian lưu: 1,90 phút; m/z : 371,3 (M^+H^-); khối lượng chính xác: 372,1. Dung dịch chứa etyl 3-flo-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)xcyclobutyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylat (624mg, 1,68mmol), LiOH (120,4mg, 5,03mmol) trong THF (10mL) và nước (đã được chưng cất, 10mL) được khuấy qua đêm. HCl (1M trong H_2O) (5,03mL, 1M, 5,03mmol) được thêm vào và THF được chưng cất ra. Chất kết tủa màu trắng được lọc ra và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C, thu được axit 3-flo-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)xcyclobutyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (412mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,04 phút; m/z : 343,0 (M^+H^-); khối lượng chính xác: 344,0. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,82 (quin, $J=8,1$ Hz, 2 H), 2,26 - 2,35 (m, 2 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 7,53 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 13,12 (br. s., 1 H). Et_3N (0,23mL, 1,62mmol) được thêm vào hỗn hợp chứa axit 3-flo-1-metyl-4-[[1-(triflometyl)xcyclobutyl]sulfamoyl]pyrol-2-carboxylic (186mg, 0,54mmol), HATU (257,mg, 0,676mmol) và 5-amino-2-flo-benzonitril (147,323mg, 1,082mmol) trong

DMF (2mL) và hỗn hợp này được khuấy 4 giờ ở 65°C. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng kỹ thuật sắc ký cột silicagel, sử dụng gradien từ 10 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn sản phẩm được cô trong chân không, thu được chất rắn màu trắng, chất rắn này được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C. Chất bột này được hòa tan trong metanol ấm (25mL) và nước được thêm vào đến khi sự kết tinh bắt đầu. Các tinh thể màu trắng được lọc ra và được làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm, thu được hợp chất 319 (157mg). Phương pháp D: thời gian lưu: 1,96 phút; m/z: 461,3 (M-H)⁻; khối lượng chính xác: 462,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,78 - 1,91 (m, 2 H), 2,28 - 2,37 (m, 2 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 7,97 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

Các ví dụ sinh học – Hoạt tính kháng HBV của các hợp chất có công thức (ID)

Hoạt tính kháng HBV được đo bằng cách sử dụng dòng tế bào đã được chuyển nhiễm ổn định, là HepG2.2.15. Dòng tế bào này được mô tả là tiết ra lượng hạt virion HBV cao tương đối ổn định, được chứng minh là gây ra cả sự lây nhiễm và bệnh cấp và mạn tính ở tinh tinh.

Trong thử nghiệm kháng virus này, các tế bào được xử lý hai lần trong ba ngày bằng hợp chất đã được pha loãng theo dãy trong các đĩa loại 96 lỗ với hai lần lặp lại. Sau 6 ngày xử lý, hoạt tính kháng virus được xác định bằng cách định lượng ADN của HBV đã được tinh chế từ các virion được tiết ra bằng cách sử dụng kỹ thuật PCR thời gian thực và mẫu dò và bộ đoạn môi đặc hiệu HBV.

Hoạt tính kháng HBV còn được đo bằng cách sử dụng dòng tế bào HepG2.117, là dòng tế bào ổn định sản sinh HBV theo cách cảm ứng, dòng tế bào này sao chép HBV khi không có mặt doxixyclin (hệ tắt Tet). Trong thử nghiệm kháng virus này, sự sao chép HBV được kích thích, sau đó xử lý bằng hợp chất đã được pha loãng theo dãy trong các đĩa loại 96 lỗ với hai lần lặp lại. Sau 3 ngày xử lý, hoạt tính kháng virus được xác định bằng cách định lượng AND của HBV nội bào bằng cách sử dụng kỹ thuật PCR thời gian thực và mẫu dò và bộ đoạn môi đặc hiệu HBV.

Tính gây độc tế bào của các hợp chất được thử nghiệm bằng cách sử dụng các tế bào HepG2, được ủ trong 4 ngày trong điều kiện có mặt của các hợp chất. Khả năng

sống sót của các tế bào này được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm Resazurin. Các kết quả được thử nghiệm trong bảng 1.

Bảng 1

Hợp chất	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4 ngày CC ₅₀ (μM)	Hợp chất	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4 ngày CC ₅₀ (μM)
1	0,42	3,10	>25	38	0,05	0,02	>25
2	0,03	0,06	>25	39	0,05	0,04	>25
3	0,07	0,10	>25	40	0,20	0,12	>25
4	0,10	0,06	>25	41	0,52	0,33	>25
5	0,03	0,02	>25	42	0,54	0,72	>25
6	0,02	0,02	>25	43	0,11	0,13	>25
7	0,12	0,10	>25	44	0,37	0,26	>25
8	0,02	0,02	>25	45	0,32	0,34	>25
9	0,01	0,03	>25	46	0,12	0,17	>25
10	0,11	0,08	>25	47	0,10	0,10	>25
11	0,03	0,02	>25	48	0,05	0,06	>25
12	0,12	0,06	>25	49	0,07	0,02	>25
13	0,46	0,14	>25	50	0,07	0,05	>25
13a	0,35	0,20	>25	51	>1	>1	>25
13b	1,01	0,46	>25	52	0,26	0,33	>25
14	0,04	0,02	>25	53	0,26	0,18	>25
15	0,16	0,13	>25	54	0,20	0,25	>25
16	0,06	0,03	>25	55	0,21	0,11	>25
17	0,03	0,02	>25	56	0,02	<0,02	>25
18	<0,02	0,03	>25	57	0,06	0,05	>25
19	0,06	0,08	>25	58	0,09	0,06	>25
20	0,07	0,06	>25	59	0,03	0,03	>25
21	0,22	0,84	>25	60	0,02	0,03	24,1
22	0,08	0,07	>25	61		>1	>25
23	0,02	0,13	>25	62	0,27	0,14	>25
24	0,20	0,30	>25	63	0,06	0,04	>25
25	0,34	0,23	>25	64	0,13	0,05	>25
26	0,14	0,26	>25	65	0,01	0,01	>25
27	0,04	0,06	>25	66	0,03	0,03	>25
28	0,10	0,14	>25	67	0,02	0,03	>25
29	0,15	0,21	>25	68	0,07	0,07	>25
30	0,45	0,33	>25	69	0,03	0,07	>25
31	0,13	0,39	>25	70	0,02	0,04	>25
32	0,18	0,34	>25	71	0,10	0,13	>25
33	0,03	0,04	>25	72	0,01	0,01	>25
34	0,03	<0,02	>25	73		0,10	14,1
35	0,03	0,02	>25	74	0,02	0,02	>25
36	0,08	0,04	>25	75	0,18	0,18	>25
37	0,73	0,38	>25	76	0,18	0,13	>25

Hợp chất	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4 ngày CC ₅₀ (μM)
77	0,07	0,18	>25
78	0,02	0,03	>25
79	0,53	0,46	>25
80	0,04	0,09	>25
81	0,01	0,05	>25
82	0,17	0,49	>25
83	>1	1,35	>25
84	0,46	0,61	>25
85	0,03	0,05	>25
86	0,37	0,35	>25
87	0,96	>1	>25
88	0,02	0,03	>25
89	0,02	0,02	>25
90	0,05	0,03	>25
91	0,06	0,04	>25
92	0,04	0,03	>25
93	0,03	0,03	>25
94	0,009	0,01	>25
95	0,13	0,06	>25
96	0,01	0,03	23,7
97	0,03	0,03	>25
98	0,81	0,54	>25
99	0,13	0,10	>25
100	0,06	0,05	12,2
101	0,03	0,03	>25
102	0,06	0,06	>25
103	0,05	0,02	>25
104	0,02	0,02	>25
105	0,03	0,02	>25
106	0,01	0,01	>25
107	0,01	0,01	>25
108		0,01	>25
109	0,24	0,10	>25
110	0,02	0,03	>25
111	0,007	0,007	>25
112	0,06	0,09	>25
113	0,03	0,02	>25
114	0,10	0,05	>25
115	0,30	0,11	>25
116	0,03	0,02	>25
117	0,007	0,01	>25
118	0,05	0,02	>25
119	0,03	0,01	>25

Hợp chất	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4 ngày CC ₅₀ (μM)
120	0,03	0,03	>25
121	0,05	0,04	>25
122	0,07	>1	13,1
123	0,04	0,04	>25
124	0,04	0,04	>25
125	0,19	0,08	16,7
126	0,59	0,23	>25
127	0,05	0,19	>25
128	0,15	0,09	>25
129	0,17	0,08	>25
130	0,09	0,15	>25
131	0,01	0,01	>25
132	0,08	0,07	>25
133	0,04	0,08	>25
134	0,18	0,13	>25
135	0,02	0,26	>25
136	0,06	0,06	>25
137	0,03	0,04	16,5
138	0,10	0,03	>25
139	0,05	0,03	>25
140	0,10	0,06	>25
141	0,04	0,15	>25
142	0,15	0,42	>25
143	0,05	0,15	>25
144	0,05	0,07	>25
145	0,04	0,03	>25
146	0,07	0,04	>25
147	0,08	0,04	>25
148	0,11	0,07	>25
149	0,04	0,03	>25
150	0,09	0,06	>25
151	0,08	0,07	>25
152	0,24	0,08	>25
153	0,27	0,15	>25
154	0,13	0,08	>25
155	0,03	0,05	>25
156	0,04	0,03	>25
157	0,08	0,05	>25
158	0,12	0,36	>25
159	0,09	0,81	>25
160	0,16	0,13	>25
161	>1	0,91	>25
162	>1	0,89	>25

Hợp chất	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4 ngày CC ₅₀ (μM)
163	0,18	0,11	14,3
164	0,13	0,13	>25
165a	0,15	0,04	9,3
165b	0,12	0,02	4,8
166	0,14	0,12	>25
166a	0,14	0,10	17,9
166b	0,31	0,17	21,3
167	0,12	0,31	>25
168	0,12	0,32	>25
169	0,12	0,07	11,2
169a	0,14	0,05	16,1
169b	0,04	0,03	17,1
170	<0,005	0,005	>100
171	0,02	0,02	>25
172	0,10	0,08	>25
173	0,21	0,32	>25
174	0,08	0,04	>25
175	0,07	0,13	>25
176	0,50	0,37	>25
177	0,33	0,26	>25
178	0,04	0,09	>25
179	0,30	0,27	>25
180	0,01	0,02	>25
181	0,008	0,006	>25
182	0,01	0,03	>25
183	0,02	0,01	>25
184	0,008	0,006	>25
185	0,006	0,005	>25
186	0,008	0,005	>25
187	0,008	0,006	>25
188	0,04	0,03	>25
189	0,007	0,007	11,3
190	0,09	0,10	>25
191	0,18	0,16	>25
192	0,57	0,19	>25
193	0,14	0,11	>25
194	0,09	0,05	>25
195	0,04	0,04	>25
196	0,10	0,08	>25
197	0,12	0,09	>25
198	0,15	0,08	>25
199	0,006	0,008	>25
200a	0,10	0,05	>25

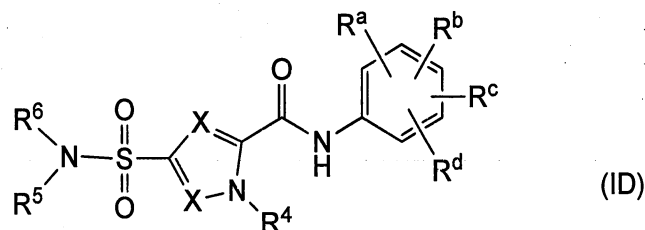
Hợp chất	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4 ngày CC ₅₀ (μM)
200b	0,09	0,10	>25
201	0,07	0,02	>25
202	0,03	0,02	>25
203	0,38	0,47	>25
204	0,65	0,62	>25
205	0,08	0,03	13,0
206	0,03	0,09	>25
207	0,05	0,14	>25
208	0,20	0,66	>25
209	0,09	0,09	>25
210	0,05	0,05	>25
211	0,04	0,04	>25
212	0,09	0,04	>25
213	0,21	0,31	>25
214	0,06	0,02	>25
215	0,02	0,010	>25
216	0,18	0,46	>25
217	0,005	0,005	>25
218	0,009	0,007	>25
219	0,01	0,009	>25
220	0,10	0,04	>25
221	0,007	0,006	>25
222	0,004	0,009	>25
223	0,12	0,09	>25
224	0,22	0,26	>25
225	0,07	0,07	>25
226	0,19	0,21	>25
227	0,02	0,04	>25
228a	0,03	0,03	>25
228b	0,03	0,03	>25
229	0,004	0,004	>25
230	0,008	0,03	>25
231	0,04	0,03	>25
232	0,02	0,02	>25
233	0,09	0,16	>25
234	0,02	0,03	>25
235	0,01	0,01	>25
236a	0,02	0,05	>25
236b	0,06	0,05	>25
237	0,08	0,10	>25
238	0,10	0,11	>25
239	0,02	0,01	>25
240	0,02	0,05	>25

Hợp chất	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4 ngày CC ₅₀ (μM)
241	0,01	0,01	>25
242	0,20	0,30	>25
243	0,11	0,10	>25
244	0,14	0,53	>25
245	0,04	0,04	>25
246	0,05	0,06	>25
247	0,03	0,03	>25
248	0,03	0,07	>25
249	0,07	0,18	1,7
250	0,007	0,40	20,0
251	0,01	0,06	>25
252	0,05	0,08	>25
253	0,01	0,01	>25
254	0,05	0,05	>25
255	0,09	0,10	>25
256	0,02	0,03	>25
257	0,08	0,09	>25
258	0,03	0,02	>25
259	0,05	0,05	>25
260	0,07	0,09	>25
261	0,04	0,13	>25
262	0,02	0,02	>25
263	0,005	0,008	>25
264	0,09	0,13	>25
265	0,01	0,03	>25
266	0,02	0,03	>25
267	0,006	0,009	>25
268	0,005	0,006	>25
269	0,05	0,07	>25
270	0,06	0,11	>25
271	0,009	0,02	>25
272	0,30	0,76	>25
273	0,42	0,70	>25
274	0,02	0,04	19,4
275	0,60	0,70	>25
276	0,01	0,01	>25
277	0,03	0,04	>25
278	0,006	0,01	>25
279	<0,004	0,005	>25
280	0,005	0,06	>25

Hợp chất	HepG2 2.15 EC ₅₀ (μM)	HepG2 117 EC ₅₀ (μM)	HepG2 4 ngày CC ₅₀ (μM)
281	<0,004	0,007	>25
282	<0,005	0,005	>25
283	0,02	0,03	>25
284		0,009	>25
285		0,007	>25
286		0,005	21,9
287	0,004	0,005	>25
288	0,007	0,01	>25
289	0,04	0,05	>25
290		0,02	>25
291	0,42	0,39	>25
292		0,03	15,5
293	0,02	0,05	>25
294	0,04	0,10	>25
295	0,02	0,03	>25
296	0,10	0,23	>25
297	0,04	0,09	22,6
298	0,02	0,05	23,7
299		0,009	>25
300		0,008	14,2
301		0,007	>25
302		0,03	>25
303		>12,5	>25
304		0,01	>25
305	0,17	0,35	>25
306	0,03	0,06	>25
307		0,03	>25
308		0,01	>25
309	0,53	0,32	>25
310	0,07	0,16	>25
311		0,06	>25
312		0,06	>25
313	0,02	0,05	>25
314		0,007	>25
315		0,007	>25
316	0,05	0,05	>25
317		0,006	>25
318		0,019	>25
319		<0,004	>25

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (ID):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hỗn biến của chúng, trong đó:

mỗi X độc lập là CR⁷;

R^a, R^b và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₁-C₃alkyl và C₃-C₄xycloalkyl;

R^d là hydro hoặc flo;

R⁴ là hydro, C₁-C₃alkyl hoặc C₃-C₄xycloalkyl;

R⁵ là hydro;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₂-C₆alkyl, C₁-C₄alkyl-R⁸ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, C₁-C₄alkyl-R⁹ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, và vòng no dạng một vòng hoặc dạng đa vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C₂-C₆alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phân tử thế, mỗi phân tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo, R⁹, R¹⁰ và C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁷ là hydro, -CN, flo, clo, brom, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, C₁-C₃alkyl được thế tùy ý bằng metoxy, C₂-C₃alkenyl hoặc C₃-C₄xycloalkyl;

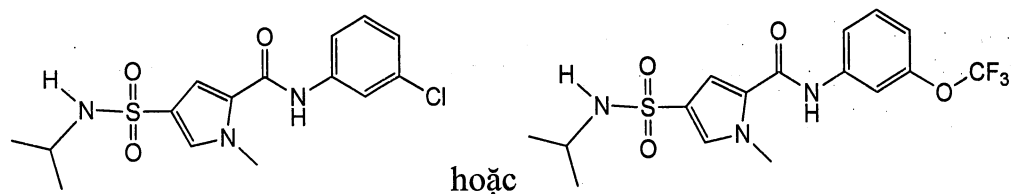
R⁸ là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁹ là C₁-C₄alkyloxy, -SO₂-metyl, -C(=O)-OR¹¹ hoặc -C(=O)-N(R¹¹)₂;

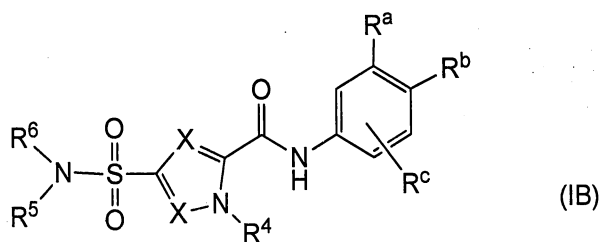
R¹⁰ là -CN, -OH, flo, -CHF₂, -CH₂F hoặc -CF₃;

R¹¹ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl;

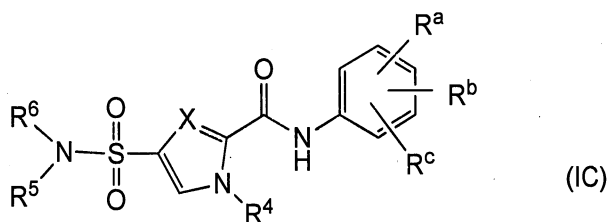
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này không phải là:



2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IB):



3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R⁴ là metyl.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R⁶ chứa vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một oxy.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R⁶ là vòng no có 4 hoặc 5 cạnh chứa một oxy, vòng no có 4 hoặc 5 cạnh này được thế tùy ý bằng C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R⁶ chứa C₃-C₆alkyl mạch nhánh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, hoặc trong đó R⁶ chứa C₃-C₆xycloalkyl trong đó C₃-C₆xycloalkyl này được thế bằng một hoặc nhiều flo hoặc được thế bằng C₁-C₄alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo, hoặc trong đó R⁶ chứa C₃-C₆xycloalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo và/hoặc được thế bằng C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo.
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R⁶ là C₃-C₆alkyl mạch nhánh được thế bằng một hoặc nhiều flo.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^b là hydro hoặc flo.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^a và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, CN và metyl.
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IC):



hoặc chất đồng phân lập thể hoặc dạng hỗn biến của chúng, trong đó:

X là CR⁷;

R^a, R^b và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, brom, clo, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₁-C₃alkyl và C₃-C₄xycloalkyl;

R⁴ là hydro, C₁-C₃alkyl hoặc C₃-C₄xycloalkyl;

R⁵ là hydro;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₂-C₆alkyl, C₁-C₄alkyl-R⁸ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, C₁-C₄alkyl-R⁹ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, và vòng no dạng một vòng hoặc dạng đa vòng có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh hoặc C₂-C₆alkyl này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, -OH, flo, oxo, R⁹, R¹⁰ và C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁷ là hydro, -CN, flo, clo, brom, -CHF₂, -CF₂-metyl, -CH₂F, -CF₃, C₁-C₃alkyl hoặc C₃-C₄xycloalkyl;

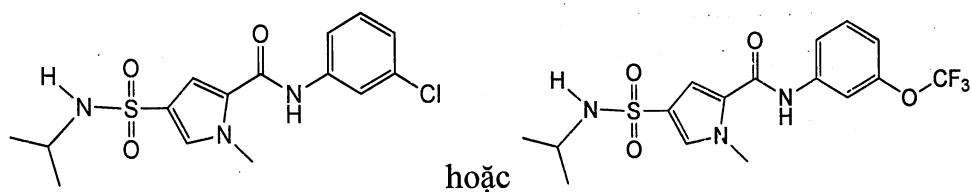
R⁸ là vòng no có 3 đến 7 cạnh tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, vòng no có 3 đến 7 cạnh này được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C₁-C₄alkyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁹ là C₁-C₄alkyloxy, -SO₂-metyl, -C(=O)-OR¹¹ hoặc -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ là -CN, -OH, flo, -CHF₂, -CH₂F hoặc -CF₃;

R¹¹ là hydro hoặc C₁-C₃alkyl;

hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này không phải là:



11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó:

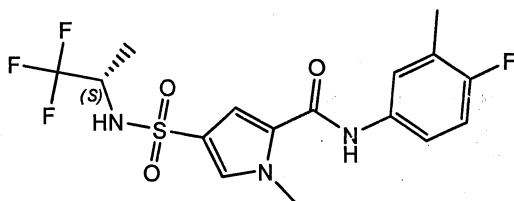
R^4 là C_1 - C_3 alkyl;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_2 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo; và

R^7 là hydro, flo, clo hoặc C_1 - C_3 alkyl.

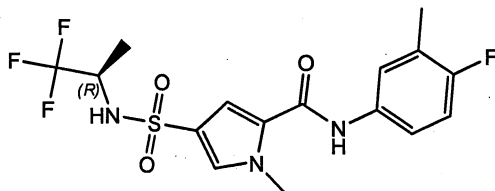
12. Hợp chất theo điểm 10 hoặc 11, trong đó R^4 là metyl, R^6 là C_2 - C_6 alkyl được thế bằng một hoặc nhiều flo, R^7 là hydro và R^a , R^b và R^c độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, metyl và -CN.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



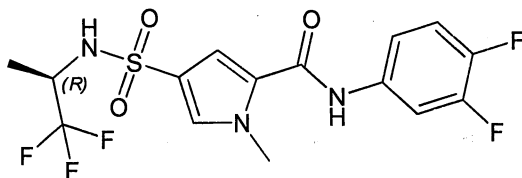
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



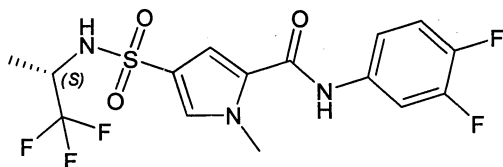
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



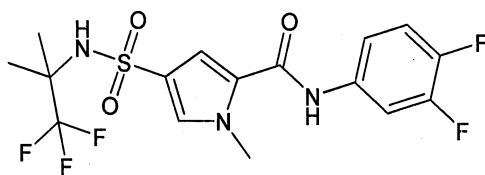
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



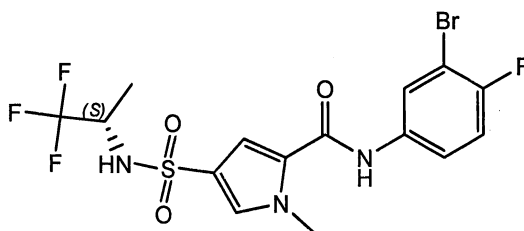
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



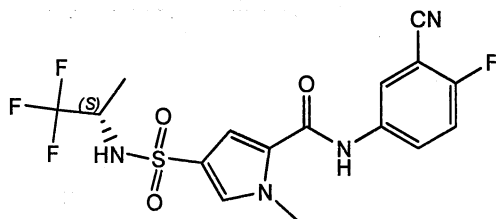
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



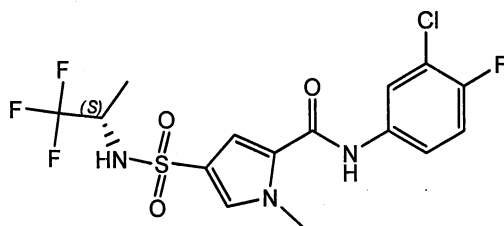
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



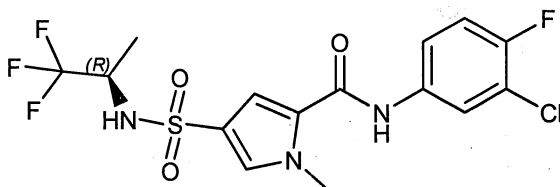
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

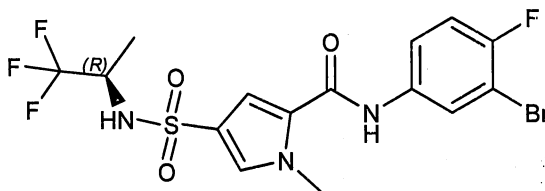
21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

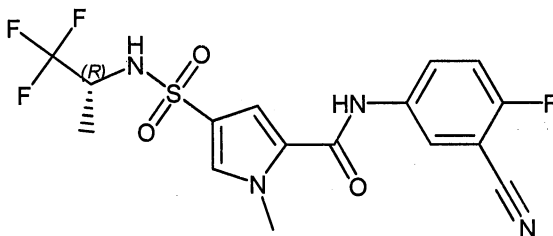
22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

23454



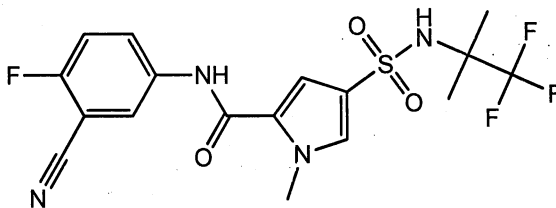
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



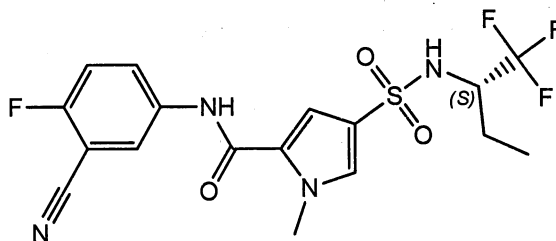
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



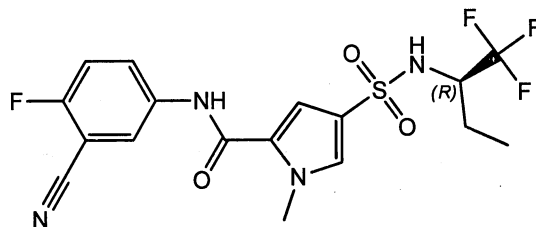
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



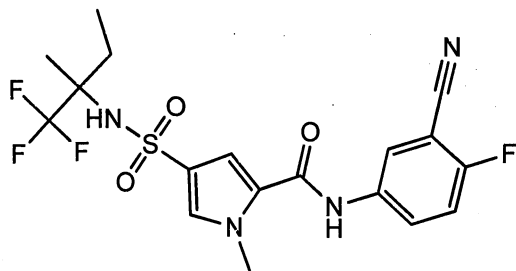
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



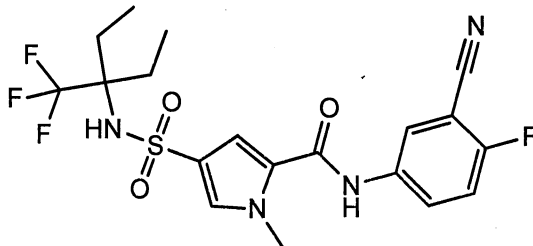
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

27. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



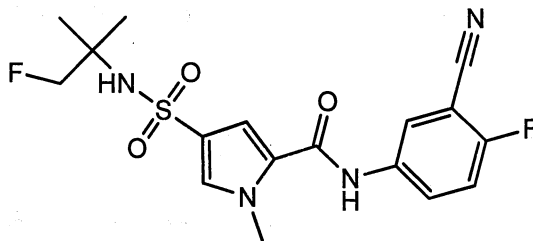
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

28. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



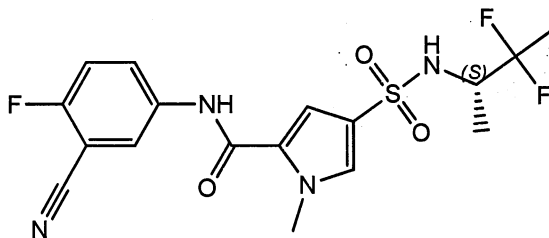
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

29. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



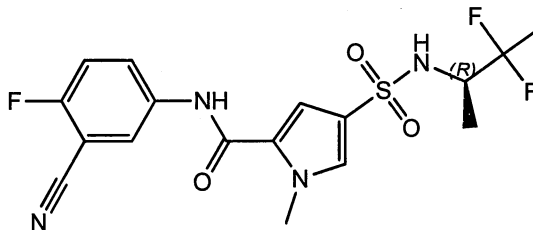
hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

30. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

31. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

32. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31 và chất mang dược dụng.

33. Sản phẩm chứa (a) hợp chất có công thức (ID) như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31 và (b) chất ức chế HBV khác, dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong điều trị sự lây nhiễm HBV.