



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

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

(11)



1-0024377

(51)⁷

C07D 207/273; C12N 15/09; A61K
31/403; A61K 31/42; A61K 31/423;
A61K 31/427; A61K 31/428; A61K
31/4439; A61K 31/497; A61K 31/506;
A61P 11/00; A61P 25/00; A61P 25/04;
A61P 29/00; A61P 31/04; A61P 31/18;
A61P 35/00; A61P 37/08; A61P 43/00;
A61P 9/00; C07D 209/54; C07D 401/04;
C07D 401/12; C07D 403/12; C07D
405/04; C07D 405/12; C07D 409/04;
C07D 409/12; C07D 413/12; C07D
417/12; A61K 31/4015; A61K 31/4025

(13) **B**

(21) 1-2016-01953

(22) 27/11/2014

(86) PCT/JP2014/005933 27/11/2014

(87) WO2015/079692 04/06/2015

(30) 2013-245502 28/11/2013 JP

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/11/2016 344A

(73) KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

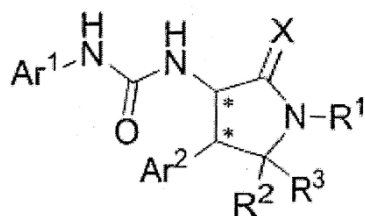
6, Kanda Surugadai 4-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311, Japan

(72) TAKAHASHI, Hiroyasu (JP); SAITO, Yoshifumi (JP); TSUDA, Kosuke (JP);
SHIBASAKI, Mitsuhiro (JP); OHATA, Kohei (JP).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT URE VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57)



Sáng chế đề cập đến hợp chất có tác dụng chủ vận thụ thể giống thụ thể formyl peptid 1 (formyl peptide receptor like 1 - FPRL1). Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất ure hoặc muối được dụng của nó hữu ích làm dược phẩm và có tác dụng chủ vận thụ thể giống thụ thể formyl peptit 1 (formyl peptide receptor like 1) (dưới đây có thể được viết tắt là FPRL1), dược phẩm chứa dẫn xuất ure này hoặc muối được dụng của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

FPRL1 (thụ thể giống thụ thể formyl peptit 1, còn được gọi là thụ thể Lipoxin A4, ALXR, và FPR2) là thụ thể ghép cặp với protein G được phân loại dưới dạng một loại nhỏ của các thụ thể N-formyl peptit (N-formyl peptide receptor - FPR) bởi Murphy và các đồng tác giả. (Tài liệu phi sáng chế 1). FPRL1 đã được phát hiện là một thụ thể mà gián tiếp huy động canxi đáp ứng lại nồng độ cao của fMLF (formyl metionin leuxyl phenylalanin peptit).

Sự biểu hiện của FPRL1 đã được phát hiện ở bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân, tế bào limphô T, tế bào đuôi gai, v.v., (tài liệu phi sáng chế 2), nhưng vai trò của FPRL1 trong cơ thể sống là phức tạp và do đó, chưa được làm rõ một cách đầy đủ (tài liệu phi sáng chế 3). Tuy nhiên, ở mô hình phù chân và mô hình bệnh viêm khớp sử dụng chuột thiếu FPRL1, đã nhận thấy rằng các phản ứng này trở nên xấu đi (tài liệu phi sáng chế 4). Do đó, đã cho rằng FPRL1 góp phần vào sự tiêu viêm.

Các chất trung gian lipid nội sinh như Lipoxin A4 (LXA4) và Resolvin D1 (RvD1) và các peptit như WKYMVm đã được thông báo là các chất chủ vận gắn kết với FPRL1 (các tài liệu phi sáng chế 5 và 6).

Các chất chủ vận FPRL1 này có thể làm giảm khả năng di chuyển của bạch cầu trung tính đáp lại với kích thích bằng hóa chất in vitro (các tài liệu phi sáng chế 7 và 8). Mặc dù bạch cầu trung tính thực hiện sự bảo vệ vật chủ, chúng làm tổn thương mạch máu, gây ra tăng khả năng thấm thành mạch và phù, tiếp theo giải phóng các yếu tố di chuyển đáp lại kích thích bằng hóa chất, và nhờ đó góp phần vào chứng viêm (tài liệu phi sáng chế 9). Do đó, cho rằng các chất chủ vận

FPRL1 thể hiện tác dụng chống viêm.

Ví dụ, đã thừa nhận được rằng các chất chủ vận peptit thể hiện tác dụng ức chế bệnh viêm ruột (tài liệu phi sáng chế 10), tác dụng ức chế bệnh viêm đường hô hấp (tài liệu phi sáng chế 11), tác dụng ức chế bệnh nhiễm trùng máu (tài liệu phi sáng chế 12), và tác dụng ức chế trên mô hình ung thư (tài liệu phi sáng chế 13). Cũng đã thừa nhận rằng QuinC1, một hợp chất có khối lượng phân tử thấp không phải peptit, ức chế bệnh viêm phổi do bleomycin gây ra (tài liệu phi sáng chế 14).

Do đó, FPRL1 có thể được coi là đích của các bệnh khác nhau như bệnh viêm, bệnh đường hô hấp mạn tính, bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng máu, các triệu chứng dị ứng, bệnh nhiễm retrovirus HIV, rối loạn tuần hoàn, bệnh viêm thần kinh, rối loạn thần kinh, chứng đau, bệnh do nhiễm thể đạm độc, bệnh thoái hóa dạng tinh bột, và rối loạn miễn dịch. Do đó, các chất chủ vận FPRL1 có thể là chất đầy triển vọng để điều trị các bệnh này.

Các ví dụ đã biết về hợp chất có khối lượng phân tử thấp không phải peptit biểu hiện hoạt tính chủ vận FPRL1 bao gồm quinazolinon (tài liệu phi sáng chế 15), pyrazolon (tài liệu phi sáng chế 16), benzimidazol (tài liệu phi sáng chế 17), aminoazol (các tài liệu sáng chế 1, 2, 3, 4, và 5), spiro[2,4]heptan (tài liệu sáng chế 6), pyridazinon (tài liệu phi sáng chế 18), các axit xycloalkyl và xycloalkenyl-1,2-dicarboxylic (tài liệu sáng chế 7), dihydronaphtalen (tài liệu sáng chế 8), pyrolidin-2,5-dion (tài liệu sáng chế 9), và các dẫn xuất phenyl ure (các tài liệu sáng chế 10, 11, 12, và 13) (các tài liệu phi sáng chế 19 và 20).

Tuy nhiên, cấu trúc hóa học cơ bản của các hợp chất này là khác với cấu trúc hóa học cơ bản của các hợp chất theo sáng chế. Cần phải hiểu rằng các hợp chất nêu trên không được đưa vào trong yêu cầu bảo hộ của sáng chế này.

Tài liệu được trích dẫn

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Murphy P. M., et al., "The Journal of Biological Chemistry," 1992, vol. 267, pp. 7637-7643

Tài liệu phi sáng chế 2: Gavins F. N. E., et al., "Trends in Pharmacological Sciences," 2010, vol. 31, pp. 266-276

Tài liệu phi sáng chế 3: Cattaneo F., et al., "International Journal of Molecular Sciences," 2013, vol. 14, No. 4, pp. 7193-7230

Tài liệu phi sáng chế 4: Dufton N, et al., "The Journal of Immunology," 2010, vol. 184, pp. 2611-2619

Tài liệu phi sáng chế 4: Le Y, et al., "Trends in immunology," 2002, vol. 23, No. 11, pp. 541-548

Tài liệu phi sáng chế 5: Krishnamoorthy S, "Proceedings of the National Academy of Sciences," 2010, vol. 107, No. 4, pp. 1660-1665

Tài liệu phi sáng chế 7: Li B. Q, et al., "Blood," 2001, vol. 97, pp. 2941-2947

Tài liệu phi sáng chế 6: Sogawa Y, et al., "Immunology," 2011, 1416974161282, pp. 441-450

Tài liệu phi sáng chế 7: Summers C, et al., "Trends in Immunology," 2010, vol. 31, pp. 318-324

Tài liệu phi sáng chế 8: Kim S. D, et al., "Experimental & Molecular Medicine," 2013, vol. 13, No. 45: e40.

Tài liệu phi sáng chế 9: Tae Y. M, et al., "The Journal of Immunology," 2012, vol. 188, pp. 1799-808

Tài liệu phi sáng chế 10: Kim S. D, et al., "The Journal of Immunology," 2010, vol. 185, pp. 4302-4310

Tài liệu phi sáng chế 13: Kim S. D, et al., "PLoS ONE," vol. 7, No. 1: e30522.

Tài liệu phi sáng chế 11: Min H. E, et al., "Acta Pharmacologica Sinica" 2011, vol. 32, pp. 601-610

Tài liệu phi sáng chế 12: Nanamori M, et al., "Molecular Pharmacology," 2004, vol. 66, pp. 1213-1222

Tài liệu phi sáng chế 13: Burli R. W, et al., "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters," 2006, vol. 16, pp. 3713-3718

Tài liệu phi sáng chế 14: Frohn M, et al., "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters," 2007, vol. 17, pp. 6633-6637

Tài liệu phi sáng chế 15: Cilibrizzi A, et al., "Journal of Medicinal

Chemistry,” 2009, vol. 52, pp. 5044-5057

Tài liệu phi sáng chế 16: Kirpotina L. N, et al., “Molecular Pharmacology,” 2010, vol. 77, pp. 159-170

Tài liệu phi sáng chế 17: Schepetkin I. A, et al., “Molecular Pharmacology,” 2011, vol. 79, pp. 77-90

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2009/077990

Tài liệu sáng chế 2: WO2009/077954

Tài liệu sáng chế 3: WO2010/143158

Tài liệu sáng chế 4: WO2012/077049

Tài liệu sáng chế 5: WO2012/077051

Tài liệu sáng chế 6: WO2012/066488

Tài liệu sáng chế 7: WO2011/163502

Tài liệu sáng chế 8: WO2012/125305

Tài liệu sáng chế 9: US130018067

Tài liệu sáng chế 10: WO2005/047899

Tài liệu sáng chế 11: WO2012/074785

Tài liệu sáng chế 12: WO2012/109544

Tài liệu sáng chế 13: WO2013/062947

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

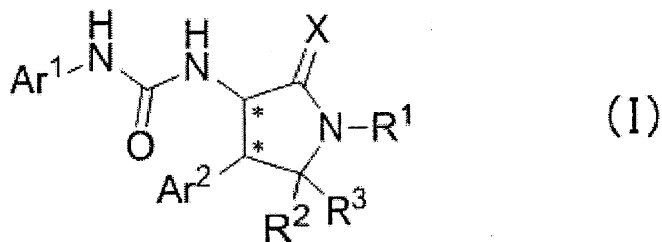
Hiện nay, chưa phát hiện hợp chất nào mà có tác dụng chủ vận FPRL1 nổi trội làm chất điều trị hoặc phòng các tình trạng bệnh lý khác nhau được mô tả trên đây và có thể được sử dụng làm được phẩm đáp ứng một cách đầy đủ.

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có tác dụng chủ vận FPRL1.

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu và đã phát hiện ra rằng hợp chất ure có công thức chung (I) dưới đây (hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (I)) hoặc muối được dụng của nó có tác dụng chủ vận FPRL1 nổi trội và đáp ứng một cách đầy đủ làm được phẩm, và do đó, sáng chế đã được tạo ra.

Do đó, các đối tượng của sáng chế là như sau.

[1] Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó trong công thức (I), Ar¹ là nhóm phenyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm dị vòng thơm có hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử và tùy ý có (các) phần tử thế;

Ar² là nhóm phenyl tùy ý có (các) phần tử thế (ngoại trừ nhóm phenyl chỉ được thế bằng (các) nguyên tử halogen), nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm dị vòng thơm có hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử và tùy ý có (các) phần tử thế;

X là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất nêu trong mục a), b), và c) sau:

- a) nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh,
- b) NR⁴, và
- c) NOR⁴, trong đó,

khi X là hợp chất nêu trong mục b) hoặc c), R⁴ là nguyên tử hydro, nhóm phenyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

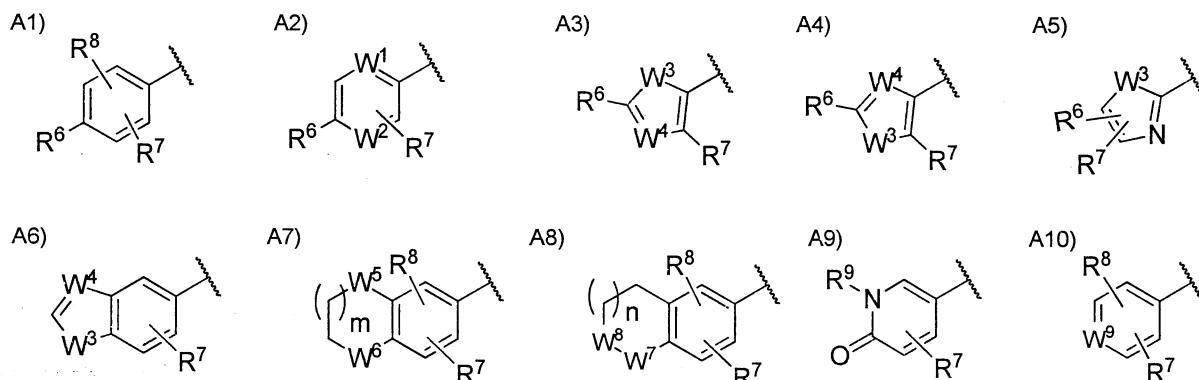
R¹ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R² và R³ độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc cùng nhau tạo ra nhóm C₂₋₆ alkylen; và

mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng].

[2] Hợp chất theo mục [1] hoặc muối được dụng của nó, trong đó

trong công thức (I), Ar^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9), và A10) sau:



trong đó nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A2), W^1 là nguyên tử nitơ hoặc CH tùy ý được thế bằng nguyên tử hydro, bằng nguyên tử halogen, hoặc bằng nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A2), W^2 là CH hoặc nguyên tử nitơ;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A3), A4), A5), hoặc A6), W^3 là nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A3), A4), hoặc A6), W^4 là CH hoặc nguyên tử nitơ;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7), W^5 là CH_2 , nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7), W^6 là $C=O$, CH_2 , CF_2 , $CHOH$, NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl, SO, SO_2 , nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A8), W^7 là NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl hoặc $C=O$;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A8), W^8 là $C=O$ với W^7 là NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl và W^8 là NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl với W^7 là $C=O$;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A10), W^9 là nguyên tử nitơ hoặc $N=O$;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), A2), A3), A4), hoặc A5), R^6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế,

nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, hoặc $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, trong đó nếu R^6 là $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ hoặc $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-10} heteroxycloalkyl;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9), hoặc A10), R^7 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), A7), A8), hoặc A10), R^8 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A9), R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

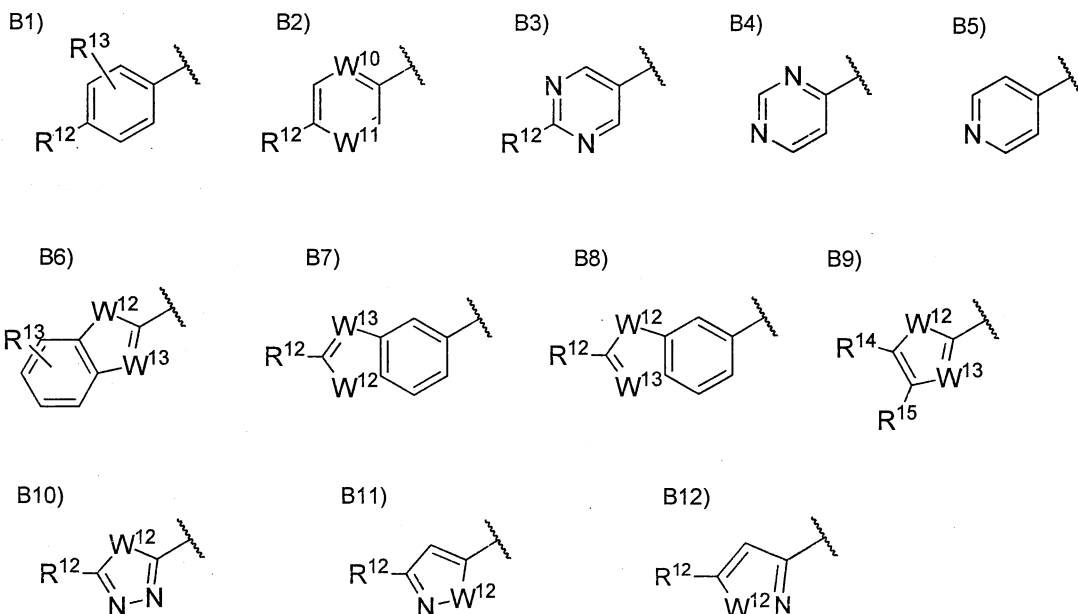
nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7), m bằng 0 hoặc 1; và

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A8), n bằng 0 hoặc 1;

với điều kiện nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), tổ hợp các phần tử thế R^6 , R^7 và R^8 không bao gồm tổ hợp nguyên tử hydro và nguyên tử halogen.

[3] Hợp chất theo mục [2] hoặc muối được dụng của nó, trong đó

trong công thức (I), Ar^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức B1), B2), B3), B4), B5), B6), B7), B8), B9), B10), B11), và B12) sau:



trong đó nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B2), B3), B7), B8), B10), B11), hoặc B12), R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{3-6} xycloalkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkoxycarbonyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, trong đó nếu R^{12} là $-CONR^{10}R^{11}$ hoặc $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-10} heteroxycloalkyl;

nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B1), R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{3-6} xycloalkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkoxycarbonyl, nhóm C_{1-6}

alkylsulfanyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, trong đó nếu R¹² là -CONR¹⁰R¹¹ hoặc -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₁₋₆ axyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế và R¹¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc R¹⁰ và R¹¹ cùng nhau tạo ra nhóm C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl, và R¹³ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R¹² và R¹³ có thể cùng nhau tạo ra nhóm C₃₋₅ alkylen hoặc nhóm C₁₋₂ alkylendioxy;

nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B6), R¹³ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B9), R¹⁴ và R¹⁵ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₆ alkoxy;

nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B2), một trong số các nhóm W¹⁰ và W¹¹ là nguyên tử nitơ, và nhóm kia là CH hoặc nguyên tử nitơ;

nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B6), B7), B8), B9), B10), B11), hoặc B12), W¹² là nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc N-R¹⁶, trong đó nếu W¹² là N-R¹⁶, R¹⁶ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl; và

nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B6), B7), B8), hoặc B9), W¹³ là CH hoặc nguyên tử nitơ.

[4] Hợp chất theo mục [3] hoặc muối được dựng của nó, trong đó

nếu Ar² là hợp chất có công thức A1), A2), A3), A4), hoặc A5), R⁶ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm halo-C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₁₋₆ axyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfanyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, -CONR¹⁰R¹¹, hoặc -NR¹⁰R¹¹, trong đó nếu R⁶ là -CONR¹⁰R¹¹ hoặc -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ axyl, hoặc nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl và R¹¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R¹⁰ và R¹¹ cùng nhau tạo ra nhóm C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9), hoặc A10), R^7 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), A7), A8), hoặc A10), R^8 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl; và

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A9), R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

với điều kiện nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), tổ hợp các phần tử thể R^6 , R^7 và R^8 không bao gồm tổ hợp nguyên tử hydro và nguyên tử halogen.

[5] Hợp chất theo mục [4] hoặc muối được dựng của nó, trong đó

R^1 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm halo- C_{1-6} alkyl, nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl, nhóm carboxy C_{1-6} alkyl, nhóm carbamoyl C_{1-6} alkyl, nhóm mono C_{1-6} alkylcarbamoyl C_{1-6} alkyl, nhóm di- C_{1-6} alkylcarbamoyl C_{1-6} alkyl, nhóm aminosulfonyl C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-3} alkyl dị vòng thơm tùy ý có (các) phần tử thể, hoặc nhóm phenyl C_{1-3} alkyl tùy ý có (các) phần tử thể;

R^2 và R^3 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-3} alkyl hoặc cùng nhau tạo ra nhóm C_{2-6} alkylen;

nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B2), B3), B7), B8), B10), B11), hoặc B12), R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm halo- C_{1-6} alkyl, nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{3-6} xycloalkyl, nhóm C_{3-6} xycloalkoxy, nhóm C_{1-6} axyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{2-6} alkynyl, nhóm C_{1-6} alkoxycarbonyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thể, trong đó nếu R^{12} là $-CONR^{10}R^{11}$ hoặc $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} axyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-10} heteroxycloalkyl;

nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B1), R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm halo- C_{1-6} alkyl, nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{3-6} xycloalkyl, nhóm C_{3-6}

xycloalkoxy, nhóm C_{1-6} axyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{2-6} alkynyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, trong đó nếu R^{12} là $-CONR^{10}R^{11}$ hoặc $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} axyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-10} heteroxycycloalkyl, và R^{13} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{12} và R^{13} có thể cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-5} alkylene hoặc nhóm C_{1-2} alkylendioxy; và

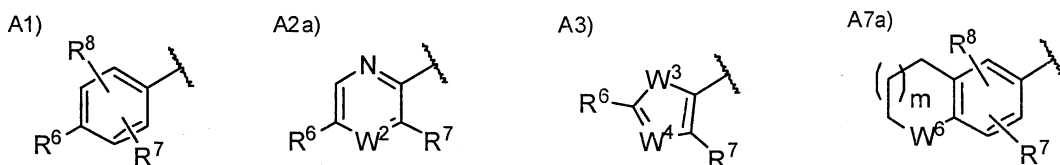
X là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất nêu trong mục a), b), và c) sau:

- a) nguyên tử oxy,
- b) NR^4 , và
- c) NOR^4 , trong đó:

khi X là hợp chất nêu trong mục b) hoặc c), R^4 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl, nhóm phenyl, nhóm dị vòng, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl.

[6] Hợp chất theo mục [5] hoặc muối được dựng của nó, trong đó

trong công thức (I), Ar^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức A1), A2a), A3), và A7a):



trong đó nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A2a), W^2 là giống như được xác định ở mục [2] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A2);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A3), W^4 là giống như được xác định ở mục [2] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A3);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7a), W^6 là giống như được xác định ở mục [2] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), A2a), A3), hoặc A7a), R^7 là giống như được xác định ở mục [4] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), A2), A3), hoặc A7);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1) hoặc A7a), R^8 là giống như được xác định ở mục [4] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1) hoặc A7);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7a), m là giống như được xác định ở mục [2] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), A2a), hoặc A3), R^6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm halo- C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{1-6} axyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl, $-CONR^{10}R^{11}$, hoặc $-NR^{10}R^{11}$, trong đó nếu R^6 là $-CONR^{10}R^{11}$ hoặc $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm C_{1-6} axyl và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{10} và R^{11} có thể cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidiny, nhóm piperidiny, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm morpholinyl; và

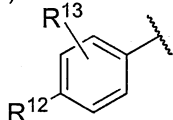
nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A3), W^3 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

với điều kiện nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), tổ hợp các phần tử thế R^6 , R^7 và R^8 không bao gồm tổ hợp nguyên tử hydro và nguyên tử halogen.

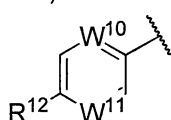
[7] Hợp chất theo mục [6] hoặc muối được dựng của nó, trong đó

trong công thức (I), Ar^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức B1), B2), B6a), B9a), và B9b):

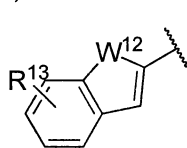
B1)



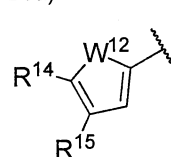
B2)



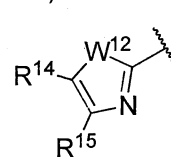
B6a)



B9a)



B9b)



trong đó nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B6a), R^{13} là giống như được xác định ở mục [3] nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B6);

nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B9a) hoặc B9b), R^{14} và R^{15} là giống như được xác định ở mục [3] nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B9);

nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B2), W^{10} và W^{11} là giống như được xác định ở mục [3] nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B2);

nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B2), R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm halo- C_{1-6} alkyl,

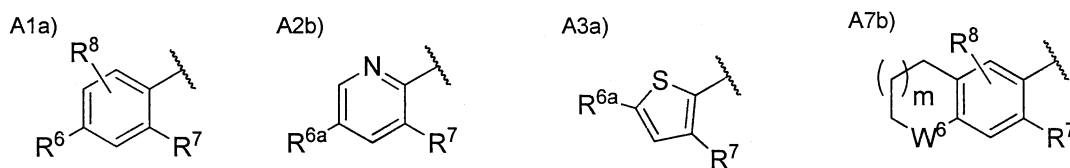
nhóm hydroxy C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl, nhóm C₃₋₆ xycloalkoxy, nhóm C₁₋₆ axyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₁₋₆ alkoxycarbonyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfanyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, trong đó nếu R¹² là -CONR¹⁰R¹¹ hoặc -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₆ axyl và R¹¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R¹⁰ và R¹¹ có thể cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm morpholinyl;

nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B1), R¹² là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm halo-C₁₋₆ alkyl, nhóm hydroxy C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl, nhóm C₃₋₆ xycloalkoxy, nhóm C₁₋₆ axyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₁₋₆ alkoxycarbonyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfanyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, trong đó nếu R¹² là -CONR¹⁰R¹¹ hoặc -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₆ axyl và R¹¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R¹⁰ và R¹¹ có thể cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm morpholinyl, và R¹³ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R¹² và R¹³ có thể cùng nhau tạo ra nhóm C₃₋₅ alkylen hoặc nhóm C₁₋₂ alkylendioxy; và

nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B6a), B9a), hoặc B9b), W¹² là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

[8] Hợp chất theo mục [7] hoặc muối được dụng của nó, trong đó

trong công thức (I), Ar² là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức A1a), A2b), A3a), và A7b):



trong đó nếu Ar² là hợp chất có công thức A1a), R⁶ là giống như được xác định ở mục [6] nếu Ar² là hợp chất có công thức A1);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1a) hoặc A7b), R^8 là giống như được xác định ở mục [4] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1) hoặc A7);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7b), m là giống như được xác định ở mục [2] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7);

R^1 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-3} alkyl, nhóm C_{1-3} alkoxy, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl, nhóm carboxy C_{1-3} alkyl, nhóm carbamoyl C_{1-3} alkyl, nhóm mono- C_{1-2} alkylcarbamoyl C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm di- C_{1-2} alkylcarbamoyl C_{1-3} alkyl;

R^2 và R^3 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-3} alkyl;

khi X là hợp chất nêu trong mục b) hoặc c), R^4 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl, hoặc nhóm C_{1-3} alkyl;

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A2b) hoặc A3a), R^{6a} là nhóm C_{1-3} alkoxy;

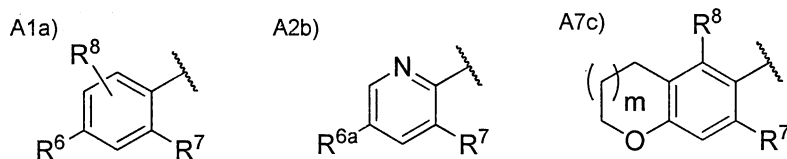
nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1a), A2b), A3a), hoặc A7b), R^7 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nhóm C_{1-3} alkyl; và

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7b), W^6 là $C=O$, CH_2 , CF_2 , $CHOH$, hoặc nguyên tử oxy;

với điều kiện nếu Ar^1 là hợp chất có công thức A1a), tổ hợp các phần tử thế R^6 , R^7 và R^8 không bao gồm tổ hợp nguyên tử hydro và nguyên tử halogen.

[9] Hợp chất theo mục [8] hoặc muối được dụng của nó, trong đó

trong công thức (I), Ar^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức A1a), A2b), và A7c):



trong đó nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A2b), R^{6a} là giống như được xác định ở mục [8] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A2b);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1a) hoặc A7c), R^8 là giống như được xác định ở mục [4] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1) hoặc A7);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7c), m là giống như được xác định ở mục [8] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7b);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1a), R^6 là nguyên tử hydro, nguyên tử

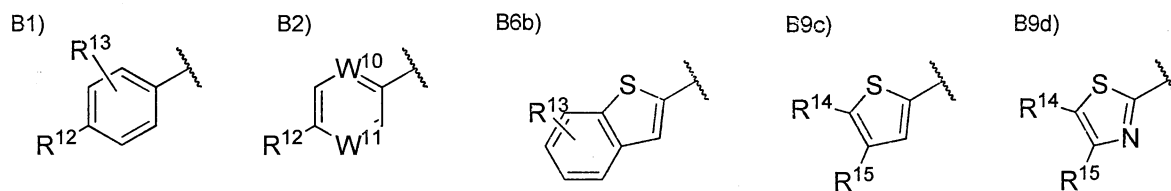
flo, nguyên tử clo, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm halo-C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₁₋₆ alkylsulfanyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl, hoặc -CONR¹⁰R¹¹, trong đó nếu R⁶ là -CONR¹⁰R¹¹, R¹⁰ là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₆ axyl và R¹¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R¹⁰ và R¹¹ có thể cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm morpholinyl; và

nếu Ar² là hợp chất có công thức A1a), A2b), hoặc A7c), R⁷ là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo;

với điều kiện nếu Ar² là hợp chất có công thức A1a), tổ hợp các phần tử thế R⁶, R⁷ và R⁸ không bao gồm tổ hợp nguyên tử hydro và nguyên tử halogen.

[10] Hợp chất theo mục [9] hoặc muối được dụng của nó, trong đó

trong công thức (I), Ar¹ là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức B1), B2), B6b), B9c), và B9d):



trong đó R¹ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₃ alkyl, nhóm C₁₋₃ alkoxy, hoặc nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl;

nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B1) hoặc B2), R¹² là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm xyano, nhóm C₁₋₃ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₆ alkoxy;

nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B1) hoặc B6b), R¹³ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo;

nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B9c) hoặc B9d), R¹⁴ là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm C₁₋₃ alkyl, nhóm metoxy, hoặc nhóm etoxy;

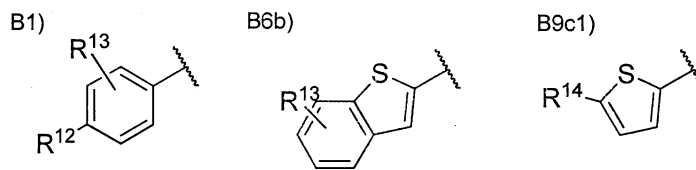
nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B9c) hoặc B9d), R¹⁵ là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo; và

nếu Ar¹ là hợp chất có công thức B2), một trong số các nhóm W¹⁰ và W¹¹ là N, và nhóm kia là CH.

[11] Hợp chất theo mục [10] hoặc muối được dụng của nó, trong đó

trong công thức (I), Ar¹ là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất

có công thức B1), B6b), và B9c1):



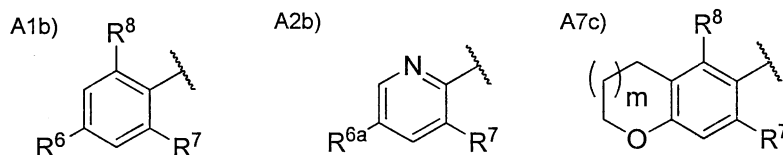
trong đó nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B1), R^{12} là giống như được xác định ở mục [10] nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B1);

nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B1) hoặc B6b), R^{13} là giống như được xác định ở mục [10] nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B1) hoặc B6b); và

nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B9c1), R^{14} là giống như được xác định ở mục [10] nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B9c).

[12] Hợp chất theo mục [11] hoặc muối được dụng của nó, trong đó

trong công thức (I), Ar^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức A1b), A2b), và A7c):



trong đó nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A2b), R^{6a} là giống như được xác định ở mục [8] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A2b);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7c), m là giống như được xác định ở mục [8] nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A7b);

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1b), R^6 là nhóm xyano, nhóm etyl, hoặc nhóm C_{1-3} alkoxy;

R^7 là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo; và

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1b) hoặc A7c), R^8 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nhóm C_{1-3} alkyl.

[13] Hợp chất theo mục [1] hoặc muối được dụng của nó, trong đó

hợp chất có công thức (1) này là

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(3,4-diflophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxypyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxypyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxypyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxypyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-flo-4-metoxypyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxypyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

1-[(3S*,4R*)-4-(2-clo-4-metoxypyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxy-2-metylphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-diflo-4-metoxypyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3,5-diflo-4-metoxypyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(5-metoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metylthiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypyphenyl)-2-

oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-
nyl)-2-

oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-
nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-
metoxyphe-
nyl)ure,

(-)-1-(5-clothiazol-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-
nyl)-2-
oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(6-clopyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-
nyl)-2-
oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(5-clopyridin-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-
nyl)-2-
oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-
nyl)-2-
oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-
nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(5-
methylthiophen-2-yl)ure,

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,5S*)-4-(4-metoxyphe-
nyl)-5-methyl-2-
oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,5R*)-4-(4-metoxyphe-
nyl)-5-methyl-2-
oxopyrolidin-3-yl]ure,

(+)-1-(4-clophenyl)-3-[(3R*,4S*)-2-oxo-4-phenylpyrolidin-3-yl]ure,

(±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[4-(4-metoxyphe-
nyl)-1-methyl-2-oxopyrolidin-
3-yl]ure,

(±)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphe-
nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[4-(4-metoxyphe-
nyl)-1-methyl-2-oxopyrolidin-
3-yl]ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-
nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-[4-
(triflometoxy)phenyl]ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-
nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-
phenylure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-
nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-
phenoxyphenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3-flophenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3,4-diflophenyl)ure,

(-)-1-(5-clothiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-1-etyl-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-1-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(+)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}-N-metylaxetamit,

Axit (-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxo pyrolidin-1-yl}propionic (chất đồng phân A),

(-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}-N-metylpropionamit (chất đồng phân A),

Axit (-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxo pyrolidin-1-yl}propionic (chất đồng phân B),

(-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}-N-metylpropionamit (chất đồng phân B),

(-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}-N,2-dimetylpropionamit,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-

yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxypheyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(+)-1-(4-flophenyl)-3-[(3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-3,5-diflo-4-{(3R*,4S*)-4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrolidin-3-yl} benzamit,

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(metoxyimino)-4-(4-metoxypheyl)pyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2-flo-4-metoxypheyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-(4-flophenyl)-3-{(3S*,4R*,Z)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]-4-(4-metoxypheyl)pyrolidin-3-yl}ure,

(-)-1-{(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]pyrolidin-3-yl}-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-(metylimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(2-hydroxyimino)-4-(4-metoxypheyl)pyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-metylphenyl)ure,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flo-3-hydroxyphenyl)ure,

(-)-1-(4-clo-3-hydroxyphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-{(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]pyrrolidin-3-yl}-3-(p-tolyl)ure, hoặc

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylure.

[14] Dược chất chứa hoạt chất là hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13] hoặc muối được dụng của nó.

[15] Chất chủ vận FPRL1 chứa hoạt chất là hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13] hoặc muối được dụng của nó.

[16] Sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng bệnh viêm, bệnh đường hô hấp mạn tính, bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng máu, các triệu chứng dị ứng, bệnh nhiễm retrovirus HIV, rối loạn tuần hoàn, bệnh viêm thần kinh, rối loạn thần kinh, chứng đau, bệnh do nhiễm thể đạm độc, bệnh thoái hóa dạng tinh bột, và rối loạn miễn dịch, bao gồm việc dùng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13] hoặc muối được dụng của nó.

[17] Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13] hoặc muối được dụng của nó để bào chế được phẩm để điều trị hoặc phòng bệnh viêm, bệnh đường hô hấp mạn tính, bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng máu, các triệu chứng dị ứng, bệnh nhiễm retrovirus HIV, rối loạn tuần hoàn, bệnh viêm thần kinh, rối loạn thần kinh, chứng đau, bệnh do nhiễm thể đạm độc, bệnh thoái hóa dạng tinh bột, và rối loạn miễn dịch.

[18] Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13] hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng, được sử dụng để phòng hoặc điều trị bệnh viêm, bệnh đường hô hấp mạn tính, bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng máu, các triệu chứng dị ứng, bệnh nhiễm retrovirus HIV, rối loạn tuần hoàn, bệnh viêm thần kinh, rối loạn thần kinh, chứng đau, bệnh do nhiễm thể đạm độc, bệnh thoái hóa dạng tinh bột, và rối loạn miễn dịch.

Các ưu điểm của sáng chế

Hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó thể hiện hoạt tính chủ vận nổi trội trong, ví dụ, thử nghiệm đánh giá dòng canxi vào trong tế bào biểu hiện quá mức FPRL1. Hợp chất (I) và muối của nó ức chế mạnh sự thâm nhiễm bạch cầu

trung tính gây ra do lipopolysaccarit vào trong phổi của chuột. Ngoài ra, hợp chất (I) và muối của nó có độc tính thấp và do đó, an toàn. Do đó, hợp chất (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó hữu ích làm chất điều trị hoặc phòng bệnh viêm, bệnh đường hô hấp mạn tính, bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng máu, các triệu chứng dị ứng, bệnh nhiễm retrovirus HIV, rối loạn tuần hoàn, bệnh viêm thần kinh, rối loạn thần kinh, chứng đau, bệnh do nhiễm thể đạm độc, bệnh thoái hóa dạng tinh bột, rối loạn miễn dịch và các bệnh tương tự.

Ngoài ra, hợp chất (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó rất có ích để điều trị, phòng, hoặc ngăn ngừa các tình trạng bệnh lý khác nhau liên quan đến thụ thể FPRL1 (như bệnh Behcet, bệnh Sweet, bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh u hạt Wegener, bệnh nhiễm virus, bệnh đái tháo đường, thủ thuật cắt cụt, bệnh ung thư, bệnh nhiễm khuẩn, tổn thương ngoài cơ thể, rối loạn thể chất bao gồm tiếp xúc với sự chiếu xạ, chứng co mạch, phản ứng phản vệ, phản ứng dị ứng, bệnh viêm mũi, sốc (sốc nội độc tố, xuất huyết, chấn thương, thiếu máu cục bộ nội tạng, và tuần hoàn), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh gút, bệnh vẩy nến, bệnh tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, tổn thương não, bệnh phổi, COPD, COAD, COLD, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, bệnh viêm phế quản mạn tính, tràn khí phổi, bệnh hen (bệnh hen dị ứng và bệnh hen không do dị ứng), bệnh xơ hóa nang phổi, bệnh thận, bệnh cầu thận, bệnh viêm loét đại tràng, IBD, bệnh Crohn, bệnh viêm nha chu, chứng đau, bệnh Alzheimer, AIDS, bệnh glôcôm do viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm màng kết, hội chứng Sjogren, và bệnh viêm mũi).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ trong bản mô tả này sẽ được mô tả.

Thuật ngữ “nguyên tử halogen” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iot. Tốt hơn là, nguyên tử halogen là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

Nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh trong thuật ngữ “nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh chứa, trên vòng của nó, 1 đến 4 nguyên tử được

chọn từ nguyên tử lưu huỳnh, oxy, và nitơ. Ví dụ về nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh có thể bao gồm nhóm furyl, nhóm thienyl, nhóm pyrrolyl, nhóm azepinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm imidazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm 1,2,3-oxadiazolyl, nhóm triazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm thiadiazolyl và các nhóm tương tự.

Nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh trong thuật ngữ “nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh chứa, trên vòng của nó, 1 đến 4 nguyên tử nitơ. Ví dụ về nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh có thể bao gồm nhóm pyridyl, nhóm pyridazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyrazinyl và các nhóm tương tự.

Nhóm dị vòng thơm có hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử trong thuật ngữ “nhóm dị vòng thơm có hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử và tùy ý có (các) phần tử thế” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm dị vòng thơm có hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử chứa 1 đến 4 nguyên tử được chọn từ nguyên tử lưu huỳnh, oxy, và nitơ. Ví dụ về nhóm dị vòng thơm có hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử có thể bao gồm nhóm benzofuranyl, nhóm isobenzofuranyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm benzisoxazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzisothiazolyl, nhóm benzimidazolyl, nhóm benzothiophenyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm indazolyl, nhóm thiazolopyridyl, nhóm oxazolopyrazinyl và các nhóm tương tự.

nhóm C₁₋₆ alkoxy trong các thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế” và “nhóm C₁₋₆ alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C₁₋₆ alkoxy có thể bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm isobutoxy, nhóm butoxy, nhóm sec-butoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm pentyloxy, nhóm hexyloxy và các nhóm tương tự. Các ví dụ được ưu tiên có thể bao gồm nhóm metoxy và nhóm etoxy.

nhóm C₁₋₆ alkyl trong các thuật ngữ “nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế” và “nhóm C₁₋₆ alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý có (các) phần tử thế. Ví dụ về nhóm C₁₋₆ alkyl có thể bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl,

nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm isobutyl, nhóm sec-butyl, nhóm tert-butyl, nhóm pentyl, nhóm isopentyl, nhóm neopentyl, nhóm 1-metylbutyl, nhóm 2-metylbutyl, nhóm 1,2-dimetylpropyl, nhóm hexyl, nhóm isohexyl và các nhóm tương tự.

nhóm C_{1-6} axyl trong các thuật ngữ “nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế” và “nhóm C_{1-6} axyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm axyl thu được từ axit carboxylic béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{1-6} axyl có thể bao gồm nhóm formyl, nhóm axetyl, nhóm propanoyl, nhóm butanoyl, nhóm pentanoyl, nhóm hexanoyl và các nhóm tương tự.

nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl trong các thuật ngữ “nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl tùy ý có (các) phần tử thế” và “nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkylsulfanyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkylsulfanyl vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl có thể bao gồm nhóm metylsulfanyl, nhóm etylsulfanyl, nhóm propylsulfanyl, nhóm isopropylsulfanyl, nhóm butylsulfanyl, nhóm isobutylsulfanyl, nhóm sec-butylsulfanyl, nhóm tert-butylsulfanyl, nhóm xyclopropylsulfanyl, nhóm xyclobutylsulfanyl, nhóm xyclopentylsulfanyl và các nhóm tương tự.

nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl trong các thuật ngữ “nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý có (các) phần tử thế” và “nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkylsulfinyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkylsulfinyl vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl có thể bao gồm nhóm metylsulfinyl, nhóm etylsulfinyl, nhóm propylsulfinyl, nhóm isopropylsulfinyl, nhóm butylsulfinyl, nhóm isobutylsulfinyl, nhóm sec-butylsulfinyl, nhóm tert-butylsulfinyl, nhóm xyclopropylsulfinyl, nhóm xyclobutylsulfinyl, nhóm xyclopentylsulfinyl và các nhóm tương tự.

nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl trong các thuật ngữ “nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế” và “nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkylsulfonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6

nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkylsulfonyl vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl có thể bao gồm nhóm metylsulfonyl, nhóm etylsulfonyl, nhóm propylsulfonyl, nhóm isopropylsulfonyl, nhóm butylsulfonyl, nhóm isobutylsulfonyl, nhóm sec-butylsulfonyl, nhóm tert-butylsulfonyl, nhóm xyclopropylsulfonyl, nhóm xyclobutylsulfonyl, nhóm xyclopentylsulfonyl và các nhóm tương tự.

Nhóm dị vòng trong thuật ngữ “nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm dị vòng có 5 đến 7 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử được chọn từ nguyên tử lưu huỳnh, oxy, và nitơ. Ví dụ về nhóm dị vòng có thể bao gồm: các nhóm dị vòng thơm như nhóm furyl, nhóm thienyl, nhóm pyrolyl, nhóm azepinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm imidazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm 1,2,3-oxadiazolyl, nhóm triazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm pyranlyl, nhóm pyridyl, nhóm pyridazinyl, nhóm pyrimidinyl, và nhóm pyrazinyl; các nhóm dị vòng chưa no như nhóm pyrolinyl, nhóm imidazolinyl, nhóm pyrazolinyl, nhóm dihydropyranlyl, nhóm dihydrothiopyranlyl, và nhóm dihydropyridyl; và các nhóm dị vòng no như nhóm morpholinyl, nhóm thiomorpholinyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm imidazolidinyl, nhóm imidazolinyl, nhóm pyrazolidinyl, nhóm pyrazolinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm tetrahydrofuranlyl và các nhóm tương tự.

“Nhóm dị vòng” nêu trên có thể được kết thành vòng với một nhóm vòng khác. Ví dụ về nhóm dị vòng được kết thành vòng với một nhóm vòng khác có thể bao gồm nhóm isobenzofuranlyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm benzisoxazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzisothiazolyl, nhóm cromenyl, nhóm cromanonyl, nhóm xantenyl, nhóm phenoxathiinyl, nhóm indolizinyl, nhóm isoindolizinyl, nhóm indolyl, nhóm indazolyl, nhóm purinyl, nhóm quinolizinyl, nhóm isoquinolyl, nhóm quinolyl, nhóm phtalazinyl, nhóm naphtyridinyl, nhóm quinoxalinyl, nhóm quinazolinyl, nhóm carbazolyl, nhóm carbolinyl, nhóm acridinyl, nhóm isoindolinyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm C_{3-10} heteroxycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm heteroxycloalkyl không thơm có một vòng, hai vòng, hoặc

ba vòng mà có cấu trúc vòng chứa ít nhất một nguyên tử nitơ và tùy ý chứa nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh và trong đó số lượng nguyên tử cacbon tạo ra (các) vòng của nhóm vòng là 4 đến 10. Ví dụ về nhóm C_{3-10} heteroxycloalkyl có thể bao gồm nhóm azetidiny, nhóm pyrrolidiny, nhóm piperidyl, nhóm piperazyl, nhóm morpholyl và các nhóm tương tự.

nhóm C_{3-6} xycloalkyl trong các thuật ngữ “nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý có (các) phần tử thế” và “nhóm C_{3-6} xycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm hydrocacbon vòng béo no có một vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{3-6} xycloalkyl có thể bao gồm nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl và các nhóm tương tự.

nhóm C_{3-6} xycloalkoxy trong các thuật ngữ “nhóm C_{3-6} xycloalkoxy tùy ý có (các) phần tử thế” và “nhóm C_{3-6} xycloalkoxy” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkoxy vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{3-6} xycloalkoxy có thể bao gồm nhóm xyclopropyloxy, nhóm xyclobutyloxy, nhóm xyclopentyloxy, và nhóm xyclohexyloxy.

Nhóm C_{2-6} alkenyl trong các thuật ngữ “nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý có (các) phần tử thế” và “nhóm C_{2-6} alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chưa no có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ về nhóm C_{2-6} alkenyl có thể bao gồm nhóm vinyl, nhóm 2-propenyl, nhóm 1-propenyl, nhóm 3-propenyl, nhóm 1-buten-1-yl, nhóm 1-buten-2-yl, nhóm 1-buten-3-yl, nhóm 1-buten-4-yl, nhóm 2-buten-1-yl, nhóm 2-buten-2-yl, nhóm 1-penten-1-yl, nhóm 1-penten-2-yl, nhóm 1-penten-3-yl, nhóm 2-penten-1-yl, nhóm 2-penten-2-yl, nhóm 2-penten-3-yl, nhóm 1-hexen-1-yl, nhóm 1-hexen-2-yl, nhóm 1-hexen-3-yl, nhóm 2-metyl-1-propen-1-yl và các nhóm tương tự.

Nhóm “ C_{2-6} alkynyl” trong thuật ngữ “nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý có (các) phần tử thế” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chưa no có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết ba. Ví dụ về nhóm C_{2-6} alkynyl có thể bao gồm nhóm etynyl, nhóm 1-propynyl, nhóm 2-propynyl, nhóm 1-butylnyl, nhóm 2-butylnyl, nhóm 3-butylnyl, nhóm 3-metyl-1-propynyl, nhóm 1-etynyl-2-propynyl, nhóm 2-metyl-3-propynyl,

nhóm 1-pentynyl, nhóm 1-hexynyl, nhóm 1,3-hexanediynyl, nhóm 1,5-hexanediynyl và các nhóm tương tự.

nhóm C_{1-6} alkoxy carbonyl trong các thuật ngữ “nhóm C_{1-6} alkoxy carbonyl” tùy ý có (các) phần tử thế” và “nhóm C_{1-6} alkoxy carbonyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkoxy carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{1-6} alkoxy carbonyl có thể bao gồm nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm propoxycarbonyl, nhóm isopropoxycarbonyl, nhóm isobutoxycarbonyl, nhóm butoxycarbonyl, nhóm sec-butoxycarbonyl, nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm pentyloxycarbonyl, nhóm hexyloxycarbonyl và các nhóm tương tự. Các ví dụ được ưu tiên của nó có thể bao gồm nhóm metoxycarbonyl và nhóm tert-butoxycarbonyl.

Thuật ngữ “nhóm halo- C_{1-6} alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C_{1-6} alkoxy được thế bởi 1 đến 5 nguyên tử halogen thuộc cùng loại hoặc khác loại. Ví dụ về nhóm halo- C_{1-6} alkoxy có thể bao gồm nhóm flometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm triflometoxy, nhóm 2-floetoxy, nhóm 2-cloetoxy, nhóm 2,2-difloetoxy, nhóm 1,1-difloetoxy, nhóm 1,2-difloetoxy, nhóm 2,2,2-trifloetoxy, nhóm 1,1,2,2,2-pentaflorotaxy, nhóm 2,2,2-triclorotaxy, nhóm 3-flopropoxy, nhóm 2-flopropoxy, nhóm 1-flopropoxy, nhóm 3,3-diflopropoxy, nhóm 2,2-diflopropoxy, nhóm 1,1-diflopropoxy, nhóm 4-flobutoxy, nhóm 5-flopentoxy, nhóm 6-flohexyloxy và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bởi nhóm hydroxy. Ví dụ về nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl có thể bao gồm nhóm 2-hydroxyetyl, nhóm 1-hydroxyetyl, nhóm 3-hydroxypropyl, nhóm 2-hydroxypropyl, nhóm 1-hydroxypropyl, nhóm 4-hydroxybutyl, nhóm 3-hydroxybutyl, nhóm 2-hydroxybutyl, nhóm 1-hydroxybutyl, nhóm 5-hydroxypentyl, nhóm 6-hydroxyhexyl và các nhóm tương tự.

Ví dụ về “nhóm C_{1-2} alkylendioxy” được sử dụng trong bản mô tả này có thể bao gồm nhóm metylendioxy ($-O-CH_2-O-$) và nhóm etylendioxy ($-O-CH_2CH_2-O-$).

Thuật ngữ “nhóm C_{2-6} alkylen” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa

là nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có hóa trị hai có 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{2-6} alkylen có thể bao gồm $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_6-$, $-C(CH_3)_2-(CH_2)_3-$ và các nhóm tương tự. Các ví dụ được ưu tiên của nó có thể bao gồm $-(CH_2)_2-$ và $-(CH_2)_3-$.

Thuật ngữ “nhóm C_{3-5} alkylen” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có hóa trị hai có 3 đến 5 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{3-5} alkylen có thể bao gồm $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm aryloxy” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm hydrocacbon alkoxy thơm có 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm aryloxy có thể bao gồm nhóm phenyloxy, nhóm indenyloxy, nhóm naphtyloxy, nhóm phenanthrenyloxy, nhóm anthraxenyloxy và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm carboxy C_{1-6} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bởi axit carboxylic. Ví dụ về nhóm carboxy C_{1-6} alkyl có thể bao gồm nhóm carboxymetyl, nhóm 2-carboxyetyl, nhóm 2-carboxypropyl, nhóm 3-carboxypropyl, nhóm 4-carboxybutyl, nhóm 5-carboxypentyl, nhóm 6-carboxyhexyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm carbamoyl C_{1-6} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bởi nhóm carbamoyl. Ví dụ về nhóm carbamoyl C_{1-6} alkyl có thể bao gồm nhóm carbamoylmetyl, nhóm 2-carbamoyletyl, nhóm 2-carbamoylpropyl, nhóm 3-carbamoylpropyl, nhóm 4-carbamoylbutyl, nhóm 5-carbamoylpentyl, nhóm 6-carbamoylhexyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm mono C_{1-6} alkylcarbamoyl C_{1-6} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bởi nhóm carbamoyl trong đó một nguyên tử hydro trong nhóm amino được thế bởi nhóm C_{1-6} alkyl. Ví

dụ về nhóm mono C_{1-6} alkylcarbamoyl C_{1-6} alkyl có thể bao gồm nhóm N-methylcarbamoylmethyl, nhóm N-ethylcarbamoylmethyl, nhóm 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, nhóm 2-(N-ethylcarbamoyl)ethyl, nhóm 2-(N-propylcarbamoyl)ethyl, nhóm 3-(N-methylcarbamoyl)propyl, nhóm 4-(N-ethylcarbamoyl)butyl, nhóm 5-(N-ethylcarbamoyl)pentyl, nhóm 6-(N-propylcarbamoyl)hexyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm di- C_{1-6} alkylcarbamoyl C_{1-6} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bởi nhóm carbamoyl trong đó hai nguyên tử hydro trong nhóm amino được thế bởi nhóm C_{1-6} alkyl. Ví dụ về nhóm di- C_{1-6} alkylcarbamoyl C_{1-6} alkyl có thể bao gồm nhóm N,N-dimethylcarbamoylmethyl, nhóm N-ethyl-N-methylcarbamoylmethyl, nhóm 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, nhóm 2-(N-ethyl-N-methylcarbamoyl)ethyl, nhóm 2-(N-methyl-N-propylcarbamoyl)ethyl, nhóm 3-(N,N-dimethylcarbamoyl)propyl, nhóm 4-(N,N-diethylcarbamoyl)butyl, nhóm 5-(N-ethyl-N-propylcarbamoyl)pentyl, nhóm 6-(N,N-dipropylcarbamoyl)hexyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm C_{1-6} alkylamino” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino trong đó một hoặc hai nguyên tử hydro trong nhóm amino được thế bởi các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{1-6} alkylamino có thể bao gồm nhóm methylamino, nhóm ethylamino, nhóm propylamino, nhóm isopropylamino, nhóm butylamino, nhóm isobutylamino, nhóm sec-butylamino, nhóm tert-butylamino, nhóm pentylamino, nhóm isopentylamino, nhóm neopentylamino, nhóm 1-methylbutylamino, nhóm 2-methylbutylamino, nhóm 1,2-dimethylpropylamino, nhóm hexylamino, nhóm isohexylamino, nhóm dimethylamino, nhóm diethylamino, nhóm N-ethyl-N-methylamino, nhóm N-ethyl-N-propylamino và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm C_{1-6} axylamino” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm amino được thế bởi C_{1-6} axyl. Ví dụ về nhóm C_{1-6} axylamino có thể bao gồm nhóm formylamino, nhóm axetylamin, nhóm propanoylamino, nhóm butanoylamino, nhóm pentanoylamino, nhóm hexanoylamino và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm C_{1-3} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{1-3} alkyl có thể bao gồm nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, và nhóm isopropyl.

Thuật ngữ “nhóm C_{1-3} alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_{1-3} alkoxy có thể bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propoxy, và nhóm isopropoxy.

Thuật ngữ “nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon và được thế bởi nhóm hydroxy. Ví dụ về nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl có thể bao gồm nhóm 2-hydroxyethyl, nhóm 1-hydroxyethyl, nhóm 3-hydroxypropyl, nhóm 2-hydroxypropyl, nhóm 1-hydroxypropyl, nhóm 4-hydroxybutyl, nhóm 3-hydroxybutyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm carboxy C_{1-3} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C_{1-3} alkyl được thế bởi axit carboxylic. Ví dụ về nhóm carboxy C_{1-3} alkyl có thể bao gồm nhóm carboxymethyl, nhóm 2-carboxyethyl, nhóm 2-carboxypropyl, nhóm 3-carboxypropyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm carbamoyl C_{1-3} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C_{1-3} alkyl được thế bởi nhóm carbamoyl. Ví dụ về nhóm carbamoyl C_{1-3} alkyl có thể bao gồm nhóm carbamoylmethyl, nhóm 2-carbamoylethyl, nhóm 2-carbamoylpropyl, nhóm 3-carbamoylpropyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm mono C_{1-2} alkylcarbamoyl C_{1-3} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C_{1-3} alkyl được thế bởi nhóm carbamoyl trong đó một nguyên tử hydro trong nhóm amino được thế bởi nhóm C_{1-2} alkyl. Ví dụ về nhóm mono C_{1-2} alkylcarbamoyl C_{1-3} alkyl có thể bao gồm nhóm N-methylcarbamoylmethyl, nhóm N-ethylcarbamoylmethyl, nhóm 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, nhóm 2-(N-ethylcarbamoyl)ethyl, nhóm 3-(N-methylcarbamoyl)propyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm di- C_{1-2} alkylcarbamoyl C_{1-3} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C_{1-3} alkyl được thế bởi nhóm carbamoyl trong đó

hai nguyên tử hydro trong nhóm amino được thế bởi nhóm C_{1-2} alkyl. Ví dụ về nhóm di- C_{1-2} alkylcarbamoyl C_{1-3} alkyl có thể bao gồm nhóm N,N-dimethylcarbamoylethyl, nhóm N-ethyl-N-methylcarbamoylethyl, nhóm 2-(N,N-dimethylcarbamoylethyl), nhóm 2-(N-ethyl-N-methylcarbamoylethyl), nhóm 3-(N,N-dimethylcarbamoylethyl), nhóm 3-(N,N-diethylcarbamoylethyl)propyl và các nhóm tương tự.

Ví dụ về “nhóm hydrocacbon vòng thơm” được sử dụng trong bản mô tả này có thể bao gồm nhóm phenyl, nhóm indenyl, nhóm 1-naphtyl, nhóm 2-naphtyl, nhóm azulenyl, nhóm heptalenyl, nhóm biphenyl, nhóm indaxenyl, nhóm axenaphtyl, nhóm florenyl, nhóm phenalenyl, nhóm phenanthrenyl, nhóm antraxenyl, nhóm benzoxyclooctenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm dị vòng thơm” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là cấu trúc vòng thơm chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh. Ví dụ về nhóm dị vòng thơm có thể bao gồm nhóm furyl, nhóm thienyl, nhóm pyrrolyl, nhóm azepinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm imidazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm 1,2,3-oxadiazolyl, nhóm triazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm pyranlyl, nhóm pyridyl, nhóm pyridazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyrazinyl và các nhóm tương tự. “Nhóm dị vòng” nêu trên có thể được kết thành vòng với một nhóm vòng khác. Ví dụ về nhóm dị vòng này có thể bao gồm nhóm isobenzofuranyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm benzisoxazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzisothiazolyl, nhóm cromenyl, nhóm cromanonyl, nhóm xantenyl, nhóm phenoxathiinyl, nhóm indolizinyl, nhóm isoindolizinyl, nhóm indolyl, nhóm indazolyl, nhóm purinyl, nhóm quinolizinyl, nhóm isoquinolyl, nhóm quinolyl, nhóm phtalazinyl, nhóm naphthyridinyl, nhóm quinoxalinyl, nhóm quinazolinyl, nhóm carbazolyl, nhóm carbolinyl, nhóm acridinyl, nhóm isoindolinyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm halo- C_{1-6} alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bởi 1 đến 5 nguyên tử halogen thuộc cùng loại hoặc khác loại. Ví dụ về nhóm halo- C_{1-6} alkyl có thể bao gồm nhóm flometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm 2-floetyl, nhóm 2-cloetyl, nhóm 2,2-

difloetyl, nhóm 1,1-difloetyl, nhóm 1,2-difloetyl, nhóm 2,2,2-trifloetyl, nhóm 1,1,2,2,2-pentaflloetyl, nhóm 2,2,2-tricloetyl, nhóm 3-flopropyl, nhóm 2-flopropyl, nhóm 1-flopropyl, nhóm 3,3-diflopropyl, nhóm 2,2-diflopropyl, nhóm 1,1-diflopropyl, nhóm 4-flobutyl, nhóm 5-flopentyl, nhóm 6-flohexyl và các nhóm tương tự.

Không có giới hạn đặc biệt đối với các nhóm chấp nhận được làm “(các) phần tử thế” trong “nhóm phenyl tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm dị vòng thơm có hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử và tùy ý có (các) phần tử thế,” và “nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế,” với điều kiện là (các) phần tử thế nói chung là (các) phần tử thế đã biết. Ví dụ về (các) phần tử thế này có thể bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxy, nhóm C₁₋₆ alkoxy carbonyl, nhóm formyl, nhóm C₁₋₆ axyl, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ alkylamino, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₁₋₆ alkylthio, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, nhóm hydrocacbon vòng thơm tùy ý có nguyên tử halogen, nhóm dị vòng thơm, nhóm C₁₋₆ alkylcarbonylamino, nhóm C₃₋₆ xycloalkylcarbonylamino, nhóm heteroxycloalkylcarbonylamino có 4 đến 10 cạnh, nhóm hydrocacbon thơm carbonylamino vòng, nhóm carbonylamino dị vòng thơm và các nhóm tương tự.

Không có giới hạn đặc biệt đối với các nhóm chấp nhận được làm “(các) phần tử thế” trong “nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm C₁₋₆ axyl tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm C₁₋₆ alkylsulfanyl tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm C₃₋₆ xycloalkoxy tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm C₁₋₆ alkoxy carbonyl tùy ý có (các) phần tử thế,” “nhóm C₁₋₃ alkyl dị vòng thơm tùy ý có (các) phần tử thế,” và “nhóm phenyl C₁₋₃ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế,” với điều kiện là (các) phần tử thế này nói chung là (các) phần tử thế đã biết. Ví dụ về (các) phần tử thế này có thể bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxy, nhóm C₁₋₆ alkoxy carbonyl,

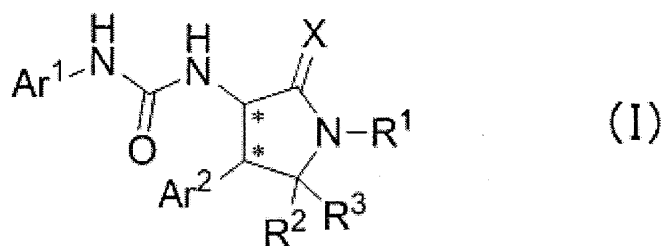
nhóm formyl, nhóm C₁₋₆ axyl, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ alkylamino, nhóm di-C₁₋₆ alkylamino, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₁₋₆ alkylthio, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh, nhóm hydrocacbon vòng thơm tùy ý có nguyên tử halogen, nhóm dị vòng thơm, nhóm C₁₋₆ alkylcarbonylamino, nhóm C₃₋₆ xycloalkylcarbonylamino, nhóm heteroxycloalkylcarbonylamino có 4 đến 10 cạnh, nhóm hydrocacbon thơm carbonylamino vòng, nhóm carbonylamino dị vòng thơm và các nhóm tương tự.

Dưới đây, phương án thực hiện theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn.

Trong phần dưới đây, việc mô tả các định nghĩa của các nhóm chức năng được bao gồm trong các công thức chung có thể được lược bỏ, và các định nghĩa đã được mô tả có thể được trích dẫn thay vào đó. Các định nghĩa được trích dẫn liên quan đến các định nghĩa trong phần mô tả phương án sau.

Liên quan đến các định nghĩa về các nhóm chức năng được bao gồm trong các công thức chung, định nghĩa về ký hiệu là chung đối với các công thức chung chứa ký hiệu này, trừ khi được chỉ dẫn khác.

Phương án theo sáng chế đề xuất hợp chất ure có công thức chung (I) sau hoặc muối được dụng của nó.



trong công thức (I), Ar¹ là nhóm phenyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm dị vòng thơm có hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử và tùy ý có (các) phần tử thế;

Ar² là nhóm phenyl tùy ý có (các) phần tử thế (ngoại trừ nhóm phenyl chỉ được thế bằng (các) nguyên tử halogen), nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm dị vòng thơm có hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử và tùy ý có (các) phần tử

thể;

X là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất nêu trong mục a), b), và c) sau:

a) nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh,

b) NR^4 , và

c) NOR^4 , trong đó:

khi X là hợp chất nêu trong mục b) hoặc c), R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R^1 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

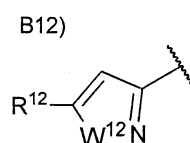
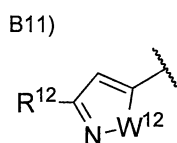
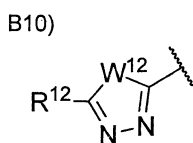
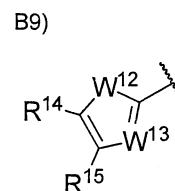
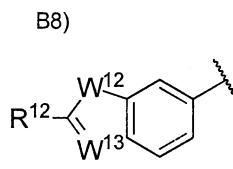
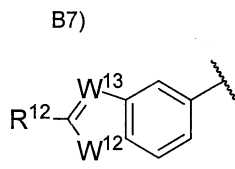
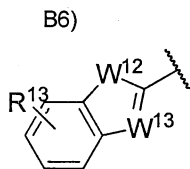
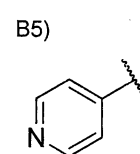
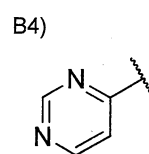
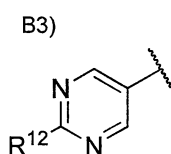
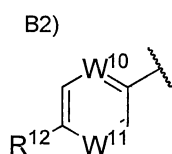
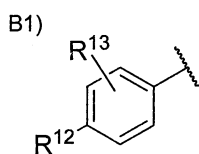
R^2 và R^3 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc R^2 và R^3 cùng nhau tạo ra nhóm C_{2-6} alkylen; và

Mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

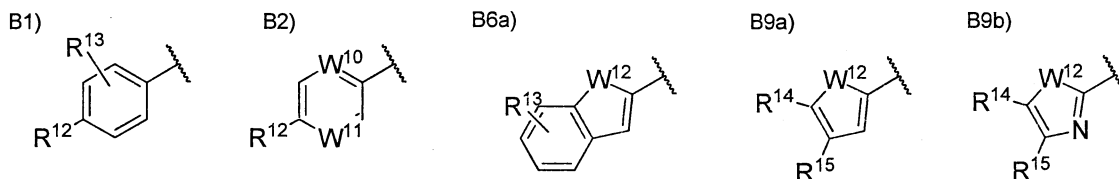
Thuật ngữ “độc lập với nhau” có nghĩa là ít nhất hai phần tử có mặt có thể giống hoặc khác nhau.

Trong hợp chất (I) theo phương án này hoặc muối được dụng của nó, các phần tử thế được ưu tiên là như sau.

Ưu tiên, Ar^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức B1), B2), B3), B4), B5), B6), B7), B8), B9), B10), B11), và B12) sau.



Ưu tiên hơn, Ar^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức B1), B2), B6a), B9a), và B9b) sau.



R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{3-6} xycloalkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{2-6} alkynyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkoxycarbonyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế. Khi R^{12} là $-CONR^{10}R^{11}$ hoặc $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc R^{10} và R^{11} có thể cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-10} heteroxycloalkyl.

R^{13} có thể là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl.

nếu Ar^1 là hợp chất có công thức B1), mỗi trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nhóm chức bất kỳ trong số các nhóm chức được mô tả trên đây, hoặc R^{12} và R^{13} có thể cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-5} alkylen hoặc nhóm C_{1-2} alkylendioxy.

R^{14} và R^{15} độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy.

Một trong số các nhóm W^{10} và W^{11} là nguyên tử nitơ, và nhóm kia là CH hoặc nguyên tử nitơ.

W^{12} là nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc $N-R^{16}$. Khi W^{12} là $N-R^{16}$, R^{16} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl.

W^{13} là CH hoặc nguyên tử nitơ.

Ưu tiên, một trong số các nhóm W^{10} và W^{11} là N, và nhóm kia là CH.

Ưu tiên W^{12} là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh. Ưu tiên hơn nếu W^{12} là nguyên tử lưu huỳnh.

Ưu tiên W^{13} là CH.

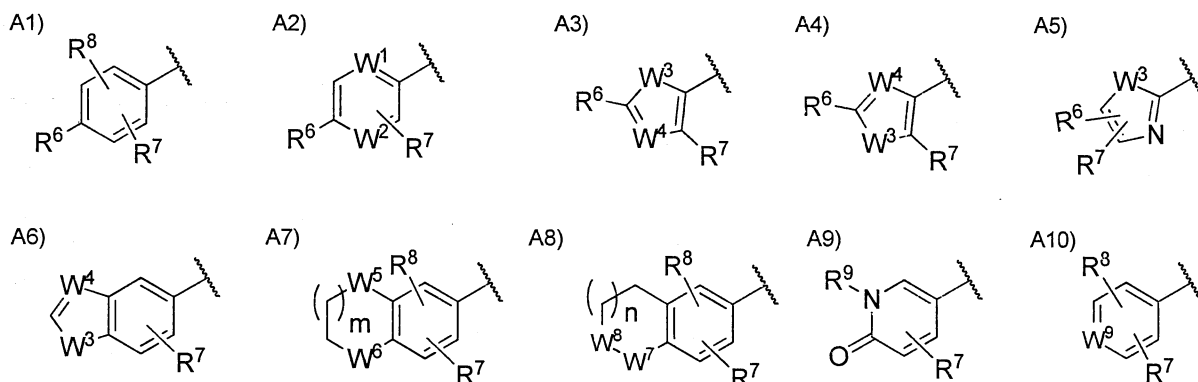
Ưu tiên R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế. Ưu tiên hơn nếu R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm xyano, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy và đặc biệt ưu tiên là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm xyano, hoặc nhóm C_{1-3} alkyl.

Ưu tiên, R^{13} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl. Ưu tiên hơn nếu R^{13} là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo.

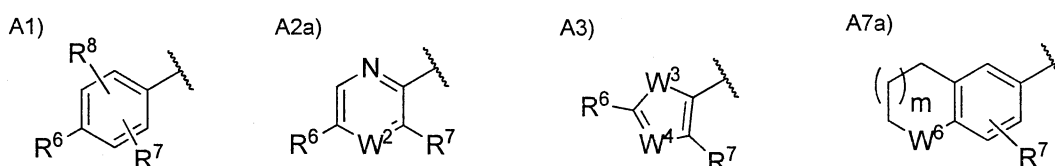
Ưu tiên, R^{14} là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm C_{1-3} alkyl, nhóm metoxy, hoặc nhóm etoxy.

Ưu tiên R^{15} là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo và đặc biệt ưu tiên là nguyên tử hydro.

Ưu tiên, Ar^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9), và A10) sau.



Ưu tiên hơn nếu Ar^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức A1), A2a), A3), và A7a) sau.



W^1 là nguyên tử nitơ hoặc CH tùy ý được thế bằng nguyên tử hydro, bằng

nguyên tử halogen, hoặc bằng nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế. W^2 là CH hoặc nguyên tử nitơ.

W^3 là nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl.

W^4 là CH hoặc nguyên tử nitơ.

W^5 là CH_2 , nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

W^6 là $C=O$, CH_2 , CF_2 , $CHOH$, NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl, SO, SO_2 , nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

W^7 là NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl hoặc $C=O$.

W^8 là $C=O$ khi W^7 là NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl và NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl khi W^7 là $C=O$.

W^9 là nguyên tử nitơ hoặc $N=O$.

R^6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, $-CONR^{10}R^{11}$, hoặc $-NR^{10}R^{11}$. Khi R^6 là $-CONR^{10}R^{11}$ hoặc $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc R^{10} và R^{11} có thể cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-10} heterocycloalkyl.

R^7 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế.

R^8 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế.

R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl.

m bằng 0 hoặc 1.

n bằng 0 hoặc 1.

nếu Ar^2 là hợp chất có công thức A1), tổ hợp các phần tử thế R^6 , R^7 và R^8 không bao gồm tổ hợp nguyên tử hydro và nguyên tử halogen.

Ưu tiên, W^1 là CH hoặc N. Ưu tiên hơn nếu W^1 là N.

Ưu tiên W^2 là CH hoặc N. Ưu tiên hơn nếu W^2 là CH.

Ưu tiên W^3 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh. Ưu tiên hơn nếu W^3 là nguyên tử lưu huỳnh.

Ưu tiên W^5 là CH_2 hoặc O.

Ưu tiên W^6 là C=O, CH_2 , CF_2 , CHOH, hoặc nguyên tử oxy. Ưu tiên hơn nếu W^6 là C=O, CH_2 , CHOH, hoặc nguyên tử oxy và đặc biệt ưu tiên là nguyên tử oxy.

Ưu tiên W^9 là nguyên tử nitơ.

Ưu tiên m bằng 0.

Ưu tiên R^6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm halo- C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý có (các) phần tử thế, $-CONR^{10}R^{11}$, or $-NR^{10}R^{11}$.

Tốt hơn là, khi R^6 là $-CONR^{10}R^{11}$ hoặc $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm C_{1-6} axyl và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{10} và R^{11} có thể cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm morpholinyl.

Ưu tiên hơn nếu R^6 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm halo- C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl và đặc biệt ưu tiên là nhóm xyano, nhóm etyl, hoặc nhóm C_{1-3} alkoxy.

Ưu tiên R^7 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế. Ưu tiên hơn nếu R^7 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_{1-3} alkyl và đặc biệt ưu tiên là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo.

Ưu tiên R^8 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế. Ưu tiên hơn nếu R^8 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl và cụ thể là tốt hơn là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nhóm C_{1-3} alkyl.

Ưu tiên R⁹ là nguyên tử hydro, nhóm methyl, hoặc nhóm ethyl.

Ưu tiên X là nguyên tử oxy, NOH, N-(nhóm C₁₋₃ alkyl), N-O-(nhóm C₁₋₃ alkyl), hoặc N-O-(nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl). Ưu tiên hơn nếu X là nguyên tử oxy, NMe, NOME, NOH, hoặc NOCH₂CH₂OH và đặc biệt ưu tiên là nguyên tử oxy.

Ưu tiên R¹ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm halo-C₁₋₆ alkyl, nhóm hydroxy C₁₋₆ alkyl, nhóm carboxy C₁₋₆ alkyl, nhóm carbamoyl C₁₋₆ alkyl, nhóm monoalkylcarbamoyl C₁₋₆ alkyl, hoặc nhóm dialkylcarbamoyl C₁₋₆ alkyl. Ưu tiên hơn nếu R¹ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₃ alkyl, nhóm C₁₋₃ alkoxy, hoặc nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl và đặc biệt ưu tiên là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm ethyl, hoặc nhóm hydroxyethyl.

Ưu tiên R₂ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₃ alkyl. Ưu tiên hơn nếu R₂ là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl và đặc biệt ưu tiên là nguyên tử hydro.

Ưu tiên R₃ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₃ alkyl. Ưu tiên hơn nếu R₃ là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl và đặc biệt ưu tiên là nguyên tử hydro.

Các ví dụ được ưu tiên về hợp chất theo phương án của sáng chế có thể bao gồm các hợp chất sau:

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(3,4-diflophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(2,4-diflophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-flo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-

flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

1-[(3S*,4R*)-4-(2-clo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxy-2-metylphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3,5-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(7-flocroman-6-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(5-metoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metylthiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-metylsulfonylphenyl)ure;

(-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-metoxyphe-nyl)ure;

(-)-1-(benzo[d][1,3]dioxole-5-yl)-3-[(3R*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(5-clothiazol-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(pyrimidin-4-yl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(pyridin-2-yl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(pyridin-3-yl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(pyrimidin-5-yl)ure;

(-)-1-(6-clopyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(5-clopyridin-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(pyrazin-2-yl)ure;

(-)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(benzo[d]oxazol-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(5-metylisoxazol-3-yl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(2-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(5-

methylthiophen-2-yl]ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,5S*)-4-(4-metoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,5R*)-4-(4-metoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

1-[(3S*,4R*)-4-(4-etyl-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(+)-1-(4-clophenyl)-3-[(3R*,4S*)-2-oxo-4-phenylpyrolidin-3-yl]ure;

(+)-1-(4-clophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(+)-1-(4-clophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(3-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(+)-1-(4-clophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(2-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(+)-1-[(3R*,4S*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(+)-1-(4-clophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(4-metoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(+)-1-(4-flophenyl)-3-[(3R*,4S*,5S*)-4-(4-metoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(+)-1-(4-flophenyl)-3-[(3R*,4S*,5R*)-4-(4-metoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(+)-1-(4-flophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(5-metoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(+)-1-{(3R*,4S*)-4-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-oxopyrolidin-3-yl}-3-(4-flophenyl)ure;

(±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[4-(4-metoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(±)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[4-(4-metoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(+)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphephenyl)-5,5-dimetyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphephenyl)-5,5-dimetyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(+)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonan-3-yl]ure;

(-)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonan-3-yl]ure;

(+)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]ure;

(-)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metylsulfinylphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metylsulfonylphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-phenylure;

(-)-1-[4-(tert-butyl)phenyl]-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

Etyl este của axit (-)-4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ureido}benzoic;

(-)-1-[(1,1'-biphenyl)-4-yl]-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-axetylphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3-

flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3,4-diflophenyl)ure;

(-)-1-(5-clothiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-[4-(hydroxymetyl)phenyl]ure;

(-)-4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ureido}-N-metylbenzamid;

(-)-1-[(3S*,4R*)-1-etyl-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

Etyl este của axit 2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}axetic;

Etyl este của axit 2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}-2-metylpropionic;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-1-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

Etyl este của axit (-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}propionic (chất đồng phân A);

Etyl este của axit (-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}propionic (chất đồng phân B);

(±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(+)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

Axit (-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}axetic;

(-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]-N-metylaxetamit;

Axit (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]propionic (chất đồng phân A);

(-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]-N-metylpropionamit (chất đồng phân A);

Axit (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]propionic (chất đồng phân B);

(-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]-N-metylpropionamit (chất đồng phân B);

Axit 2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]-2-metylpropionic;

(-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]-N,2-dimetylpropionamit;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxyphe-nyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(+)-1-(4-flophenyl)-3-[(3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-hydroxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-3,5-diflo-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrolidin-3-yl]-N,N-dimetylbenzamit;

(-)-3,5-diflo-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrolidin-3-yl]-N-metylbenzamit;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(4-xyano-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-3,5-diflo-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrolidin-3-

yl}benzamid;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(metoxyimino)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2-flo-4-metoxyphenyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-{(3S*,4R*,Z)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl}ure;

(-)-1-{(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]pyrolidin-3-yl}-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-(metylimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(+)-1-(4-flophenyl)-3-[(3R*,4S*,Z)-2-(metoxyimino)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(2-hydroxyimino)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]ure;

1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxyphenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3-metylisothiazol-5-yl)ure;

(-)-1-(4-xylopropylphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-[4-(triflometyl)phenyl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-metylphenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flo-3-hydroxyphenyl)ure;

(-)-1-(4-clo-3-hydroxyphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

1-(4-cyano-3-hydroxyphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea;

1-{(3S*,4R*)-4-[4-(difluoromethoxy)-2,6-difluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}-3-(4-fluorophenyl)urea;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluorobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea;

1-[(3S*,4R*)-4-(4,6-difluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea;

(-)-1-(4-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea;

(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-ethylphenyl)urea;

(-)-1-(3-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea;

(-)-1-(5-chlorothiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridine-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea;

(-)-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea;

(+)-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea;

(+)-1-(4-fluorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea;

(+)-1-(4-fluorophenyl)-3-[1-(2-hydroxyethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea;

Axit (-)-2-{(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl}acetic;

Axit (-)-2-{(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl}acetic;

(-)-2-{(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl}-N-methylacetamide;

(-)-2-{(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl}acetamide;

Axit (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methylpropanoic;

(-)-1-(4-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(6-clopyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure;

(-)-1-(4-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(6-clopyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-propylpyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-1-benzyl-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-ylmethyl)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-[(methylsulfonyl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl]metansulfonamit;

Etyl este của axit (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl]axetic;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-[(5-metyloxazol-2-

yl)metyl]-2-oxopyrolidin-3-yl}-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxi phenyl)-1-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-2-oxopyrolidin-3-yl}-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

Etyl este của axit (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-2-oxopyrolidin-1-yl} axetic;

Etyl este của axit (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-2-oxopyrolidin-1-yl}-2-metylpropanoic;

(-)-1-[(3S*,4R*)-1-(xyclopropylmetyl)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-1-(xyanometyl)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-2-oxopyrolidin-3-yl}-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxi phenyl)-1-metoxi-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-hydroxy phenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxi phenyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure;

(-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxi phenyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(6-clopyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxi phenyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxi phenyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxi phenyl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]pyrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure;

(-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxi phenyl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]pyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(6-clopyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]pyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]pyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3R*,4S*)-3-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-5-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrol-4-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-(morpholinoimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

1-[(3R*,4S*)-3-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-5-(phenylamino)-3,4-dihydro-2H-pyrol-4-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

Etyl este của axit 3-((Z)-{(3S,4R)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]pyrolidin-2-yliden}amino)propanoic;

(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-(hydroxyimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-etylnylphenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-[2,6-diflo-4-(metyl-amino)phenyl]-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure; và

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(metoxyimino)-4-(4-metoxyphe-nyl)pyrolidin-3-yl]ure.

Các ví dụ được ưu tiên hơn về hợp chất theo phương án của sáng chế có thể bao gồm các hợp chất sau:

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(3,4-diflophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-

3-yl]ure;

(-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-flo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

1-[(3S*,4R*)-4-(2-clo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxy-2-metylphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3,5-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(5-metoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metylthiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-metoxyphe-nyl)ure;
- (-)-1-(5-clothiazol-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (-)-1-(6-clopyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (-)-1-(5-clopyridin-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(5-metylthiophen-2-yl)ure;
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,5S*)-4-(4-metoxyphe-nyl)-5-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,5R*)-4-(4-metoxyphe-nyl)-5-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (+)-1-(4-clophenyl)-3-[(3R*,4S*)-2-oxo-4-phenylpyrolidin-3-yl]ure;
- (±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[4-(4-metoxyphe-nyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (±)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[4-(4-metoxyphe-nyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-[4-(triflometoxy)phe-nyl]ure;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-phenylure;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)ure;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3-flophenyl)ure;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-

(3,4-diflophenyl)ure;

(-)-1-(5-clothiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-1-etyl-4-(4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-1-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-4-(4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(+)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;

(-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]-N-metylaxetamit;

Axit (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]propionic (chất đồng phân A);

(-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]-N-metylpropionamit (chất đồng phân A);

Axit (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]propionic (chất đồng phân B);

(-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]-N-metylpropionamit (chất đồng phân B);

(-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxiophenyl)-2-oxopyrolidin-1-yl]-N,2-dimetylpropionamit;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxiophenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxiophenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;

- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;
- (+)-1-(4-flophenyl)-3-[(3R*,4S*)-1-metox-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (-)-3,5-diflo-4-{(3R*,4S*)-4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrolidin-3-yl}benzamid;
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(metoxyimino)-4-(4-metoxyphe-nyl)pyrolidin-3-yl]ure;
- (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2-flo-4-metoxyphe-nyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;
- (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-{(3S*,4R*,Z)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]-4-(4-metoxyphe-nyl)pyrolidin-3-yl}ure;
- (-)-1-{(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]pyrolidin-3-yl}-3-(4-flophenyl)ure;
- (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-(metylimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure;
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(2-hydroxyimino)-4-(4-metoxyphe-nyl)pyrolidin-3-yl]ure;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-metylphenyl)ure;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flo-3-hydroxyphenyl)ure;
- (-)-1-(4-clo-3-hydroxyphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure;
- (-)-1-{(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imino]pyrolidin-3-yl}-3-(p-tolyl)ure; and
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-

oxopyrolidin-3-yl]-3-phenylure.

Nếu cần, hợp chất (I) theo phương án của sáng chế có thể được chuyển hóa thành muối được dụng theo phương pháp thông thường. Muối được dụng có nghĩa là muối với bazơ hoặc axit được dụng không độc (ví dụ, bazơ vô cơ hoặc hữu cơ hoặc axit vô cơ hoặc hữu cơ).

Ví dụ về muối thu được từ bazơ được dụng không độc có thể bao gồm: muối với bazơ vô cơ như muối natri, muối kali, muối canxi, muối magie và các muối tương tự; và các muối với bazơ hữu cơ như piperidin, morpholin, pyrrolidin, arginin, lysin và các bazơ tương tự.

Ví dụ về muối thu được từ axit được dụng không độc có thể bao gồm: muối cộng axit với axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric và các axit tương tự; và muối cộng axit với các axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit maleic, axit fumaric, axit succinic, axit lactic, axit malic, axit tartric, axit xitric, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, axit stearic, axit palmitic và các axit tương tự.

Hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể có mặt dưới dạng hydrat hoặc solvat. Hydrat và solvat bất kỳ được tạo ra từ dẫn xuất ure có công thức chung (I) nêu trên, bao gồm hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được ưu tiên đặc biệt nêu trên hoặc muối của nó được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ về dung môi có thể tạo ra solvat có thể bao gồm metanol, etanol, 2-propanol, axeton, etyl axetat, diclometan, diisopropyl ete và các dung môi tương tự.

Hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể là raxemat và còn bao gồm các chất hoạt quang, các chất đồng phân lập thể, và các chất đồng phân quay quang của nó.

Khi hợp chất (I) theo phương án của sáng chế là một trong số các chất đồng phân quang học của nó có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng, thì cấu hình của mỗi nguyên tử cacbon không đối xứng trong hợp chất (I) theo phương án của sáng chế là cấu hình bất kỳ trong số cấu hình R và cấu hình S. Chất bất kỳ trong số các chất đồng phân quang học được bao gồm trong sáng chế, và hỗn hợp gồm các chất đồng phân quang học này cũng được bao gồm trong

sáng chế. Hỗn hợp gồm các chất hoạt quang có thể là raxemat được tạo ra từ các lượng bằng nhau của các chất đồng phân quang học, và raxemat này cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Khi hợp chất (I) theo phương án của sáng chế là raxemat rắn hoặc kết tinh, raxemat này, hỗn hợp raxemic, dung dịch của raxemic rắn được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Khi hợp chất (I) theo phương án của sáng chế bao gồm chất đồng phân dị hình, thì tất cả các chất đồng phân dị hình được bao gồm trong sáng chế.

Khi hợp chất (I) theo phương án của sáng chế bao gồm chất hỗ biến, thì tất cả các chất hỗ biến được bao gồm trong sáng chế.

Muối được dụng của hợp chất (I) bao gồm các chất hỗ biến proton.

Hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể là hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ, ^3H , ^{14}C , ^{35}S và các chất tương tự). Hợp chất như vậy cũng được bao gồm trong sáng chế.

Hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể là hợp chất được thế bằng đơteri trong đó 1H được thế bằng 2H(D) . Hợp chất như vậy cũng được bao gồm trong sáng chế.

Thuật ngữ “tác dụng chủ vận FPRL1” theo phương án của sáng chế có nghĩa là hoạt tính chủ vận thu được nhờ tác động trên thụ thể giống thụ thể formyl peptit 1 (FPRL1). Hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó thể hiện hoạt tính chủ vận nổi trội trong, ví dụ, thử nghiệm đánh giá dòng canxi vào trong tế bào biểu hiện quá mức FPRL1. Do đó, có thể hiểu rằng hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó hữu ích làm chất điều trị hoặc phòng bệnh viêm, bệnh đường hô hấp mạn tính, bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng máu, các triệu chứng dị ứng, bệnh nhiễm retrovirus HIV, rối loạn tuần hoàn, bệnh viêm thần kinh, rối loạn thần kinh, chứng đau, bệnh do nhiễm thể đậm đặc, bệnh thoái hóa dạng tinh bột, rối loạn miễn dịch và các bệnh tương tự.

Phương pháp điều chế hợp chất (I) theo phương án của sáng chế

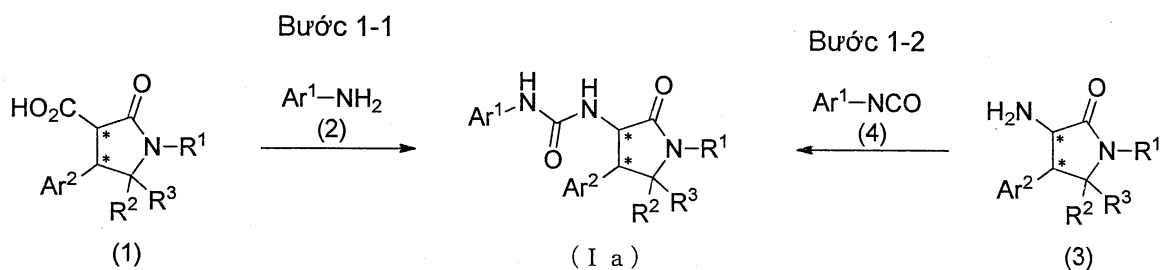
Hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được điều chế, ví dụ, theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được

mô tả trong các sơ đồ từ 1 đến 17 sau, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp hợp chất (Ia)

Hợp chất (I) theo phương án của sáng chế khi X là O (hợp chất này dưới đây được gọi là hợp chất (Ia)) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 1



Trong các công thức nêu trên, Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , và R^3 là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 1-1

Bước này là bước cho hợp chất (1) phản ứng với hợp chất (2) để tạo ra hợp chất (Ia). Hợp chất (Ia) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho diphenylphosphoryl azit (DPPA) và các chất tương tự tác động lên hợp chất (1) trong dung môi với sự có mặt hay không có bazơ và sau đó, cho hợp chất (2) phản ứng với sản phẩm thu được.

Phản ứng trên thường được thực hiện trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng này, và ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm benzen, toluen, tetrahydrofuran, axetonitril, dioxan, hỗn hợp dung môi của chúng và các dung môi tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm trimetylamin, trietylamin, N-metylmorpholin và các chất tương tự. Lượng bazơ

được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100 đương lượng mol so với 1 mol hợp chất và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng mol. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 120°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 10 phút đến 3 ngày.

Hợp chất (1) được sử dụng ở bước này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả chi tiết dưới đây, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hơn nữa, hợp chất (2) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 1-2

Bước này là bước cho hợp chất (3) phản ứng với hợp chất (4) để tạo ra hợp chất (Ia). Hợp chất (Ia) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (3) phản ứng với hợp chất (4) trong dung môi với sự có mặt hay không có bazơ. Lượng hợp chất (4) được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 đương lượng mol so với 1 mol hợp chất (3) và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng mol.

Phản ứng trên thường được thực hiện trong dung môi mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng này, và ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm diclometan, 1,2-dicloetan, benzen, toluen, tetrahydrofuran, etyl axetat, metanol, nước, hỗn hợp dung môi của chúng và các dung môi tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm hydrua kim loại kiềm như lithi hydrua, natri hydrua, kali hydrua và các chất tương tự, hydroxit kim loại kiềm như natri hydroxit, kali hydroxit và các chất tương tự, hydro cacbonat như natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat và các chất tương tự, cacbonat như natri cacbonat, kali cacbonat

và các chất tương tự, muối axit hữu cơ như natri axetat và các chất tương tự, amin bậc ba như trimetylamin, trietylamin, N-metylmorpholin và các chất tương tự, và amin thơm như pyridin, picolin, N,N-dimetyl anilin và các chất tương tự. Lượng bazơ được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100 đương lượng mol so với 1 mol hợp chất và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng mol. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 10 phút đến 48 giờ.

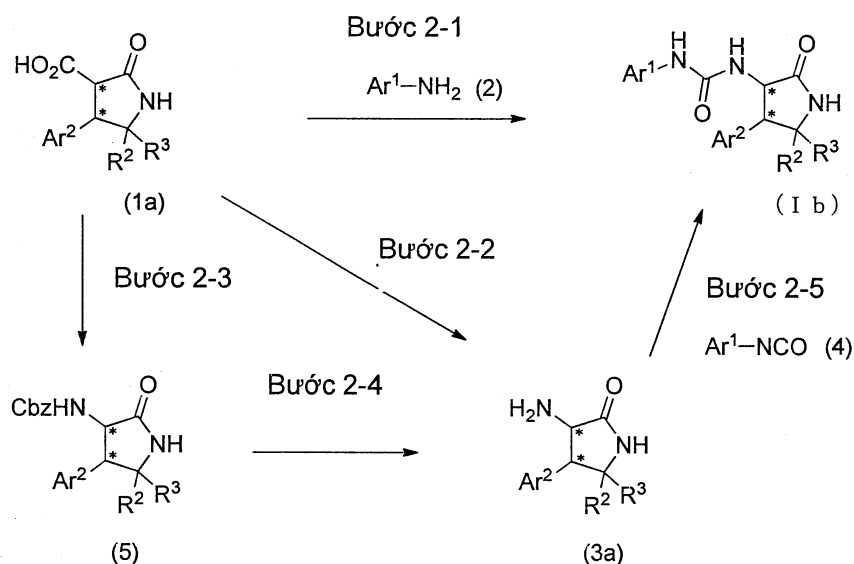
Hợp chất (3) được sử dụng ở bước này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả chi tiết dưới đây, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hơn nữa, hợp chất (4) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp hợp chất (Ib)

Hợp chất (I) theo phương án của sáng chế khi X là O và R¹ là H (hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (Ib)) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 2, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 2



Trong các công thức nêu trên, Ar^1 , Ar^2 , R^2 , và R^3 là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 2-1

Bước này là bước điều chế hợp chất (Ib) từ hợp chất (1a). Hợp chất (Ib) bằng bước 2-1 có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 1-1 của sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 2-2

Bước này là bước chuyển hóa nhóm carboxy trong hợp chất (1a) thành amin bậc nhất để tạo ra hợp chất (3a). Hợp chất (3a) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho diphenylphosphoryl azit (DPPA) và các chất tương tự tác động lên hợp chất (1a) trong dung môi A với sự có mặt hay không có bazơ và sau đó, cho hợp chất thu được phản ứng với axit trong dung môi B. Ví dụ về dung môi A có thể bao gồm benzen, toluen, tetrahydrofuran, axetonitril, dioxan, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về dung môi B có thể bao gồm dioxan, nước và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm trimetylamin, trietylamin, N-metylmorpholin và các chất tương tự. Ví dụ về axit

được sử dụng có thể bao gồm axit clohydric đặc, axit sunfuric đặc và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 2-3

Bước này là bước điều chế hợp chất (5) từ hợp chất (1a). Hợp chất (5) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho diphenylphosphoryl azit (DPPA) và các chất tương tự tác động lên hợp chất (1a) trong dung môi với sự có mặt hay không có bazơ và sau đó, cho sản phẩm thu được phản ứng với rượu benzylic trong dung môi hoặc không cần dung môi bất kỳ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm benzen, toluen, tetrahydrofuran, axetonitril, dioxan, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm trimetylamin, trietylamin, N-metylmorpholin và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 120°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 2-4

Bước là bước loại bảo vệ nhóm Cbz (benzyloxycarbonyl) trong hợp chất (5) để tạo ra hợp chất (3a). Hợp chất (3a) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, hydro hóa hợp chất (5) trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác như paladi 10% trên cacbon (10% Pd-C). Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm metanol, etanol, diclometan, tetrahydrofuran, etyl axetat, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là

được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

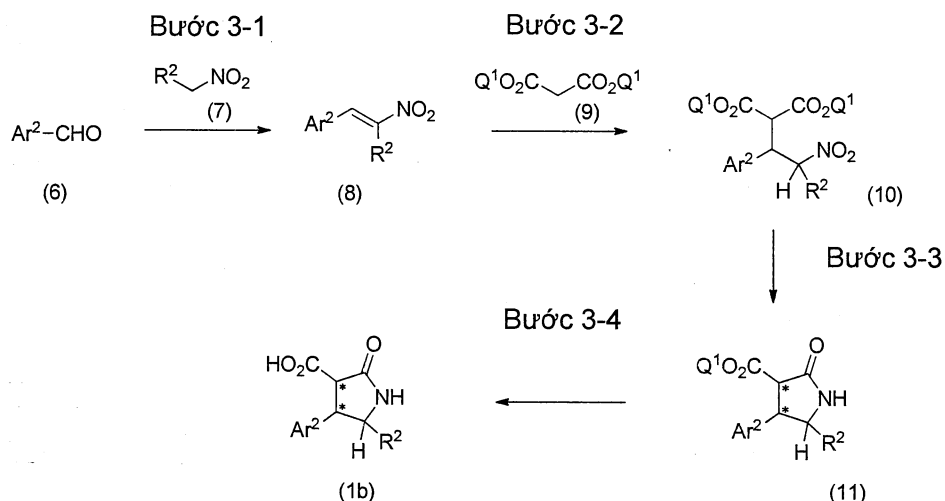
Bước 2-5

Bước này là bước điều chế hợp chất (1b) từ hợp chất (3a). Hợp chất (1b) bằng bước 2-5 có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 1-2 của sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp hợp chất (1b)

Hợp chất (1b) trong số hợp chất (1) khi R³ là H có thể được điều chế từ hợp chất (6) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 3, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 3



Trong các công thức nêu trên, Ar^2 và R^2 là như đã được mô tả trên đây; Q^1 là nhóm C_{1-6} alkyl và các nhóm tương tự, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 3-1

Bước này là bước cho hợp chất (6) phản ứng với hợp chất (7) để tạo ra hợp chất (8). Hợp chất (8) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (6) phản ứng với hợp chất (7) trong axit axetic với sự có mặt của amoni axetat. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 110°C. Theo cách khác, hợp chất (8) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất (6) phản ứng với hợp chất (7) trong 2-hydroxyethylamoni format (2-HEAF). Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 50°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hợp chất (6) và hợp chất (7) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc cũng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 3-2

Bước này là bước cho hợp chất (8) phản ứng với malonic este (9) để tạo ra hợp chất (10). Hợp chất (10) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (8) phản ứng với hợp chất (9) trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm benzen, toluen, tetrahydrofuran, methyl t-butyl ete, axetonitril, metanol, etanol, etyl axetat và các chất tương tự. Ví dụ về chất xúc tác được sử dụng có thể bao gồm niken(II) bis[(S,S)-N,N'-dibenzylxyclohexan-1,2-diamin]bromua, niken(II) bis[(R,R)-N,N'-dibenzylxyclohexan-1,2-diamin]bromua, 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((1S,2S)-2-(dimetylamino)xyclohexyl)thioure, và 1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((1R,2R)-2-(dimetylamino)xyclohexyl)thioure mà có thể thu được theo các phương pháp được mô tả trong tài liệu phi sáng chế. Lượng chất xúc tác được sử

dụng thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 mol so với 1 mol hợp chất (8). Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 50°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 7 ngày.

Hơn nữa, hợp chất (9) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng. Hơn nữa, hợp chất (8) có thể có bán trên thị trường ngoài hợp chất thu được ở bước 3-1, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 3-3

Bước này là bước điều chế hợp chất (11) từ hợp chất (10). Hợp chất (11) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho natri bohýdrua (NaBH_4) tác động lên hợp chất (10) trong dung môi với sự có mặt của niken(II) clorua hexahýdrat ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm metanol, etanol, tetrahydrofuran, metyl t-butyl ete và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 3-4

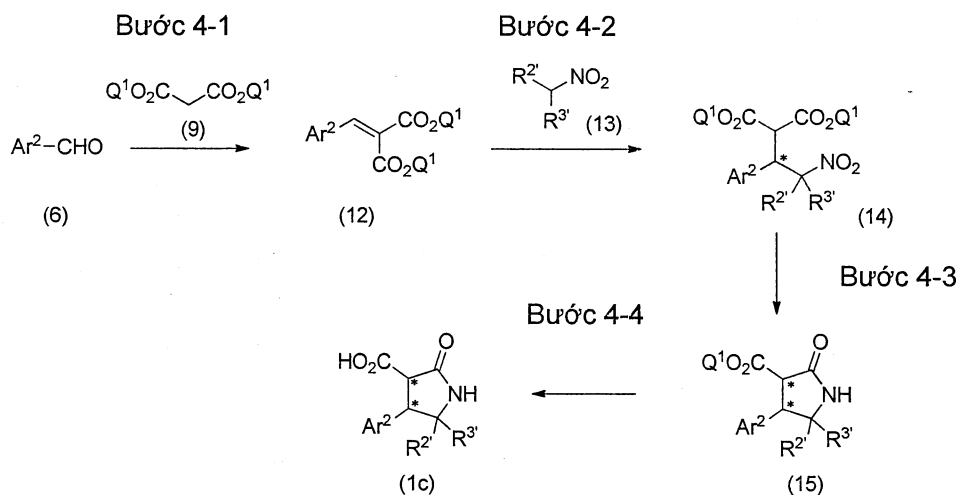
Bước này là bước thủy phân gốc este của hợp chất (11) để tạo ra hợp chất (1b). Hợp chất (1b) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, xử lý hợp chất (11) bằng bazơ trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm nước, metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, tetrahydrofuran, hỗn hợp

dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 70°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Tổng hợp hợp chất (1c)

Hợp chất (1) khi R^2 và R^3 không phải là H (hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (1c)) có thể được điều chế từ hợp chất (6) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 4, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 4



Trong các công thức nêu trên, Ar^2 và Q^1 là như đã được mô tả trên đây, $R^{2'}$ và $R^{3'}$ độc lập với nhau là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc cùng nhau tạo ra nhóm C_{2-6} alkylen, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 4-1

Bước này là bước cho hợp chất (6) phản ứng với hợp chất (9) để tạo ra hợp chất (12). Hợp chất (12) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (6) phản ứng với hợp chất (9) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm benzen, toluen, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm amin béo như piperidin, pyrrolidin, triethylamin, N-metylmorpholin và các chất tương tự, amin thơm như pyridin, picolin, N,N-dimetyl anilin và các chất tương tự, và muối axit hữu cơ như piperidinium axetat, amoni axetat và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 110°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, và thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hơn nữa, hợp chất (6) và hợp chất (9) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 4-2

Bước này là bước cho hợp chất (12) phản ứng với hợp chất (13) để tạo ra hợp chất (14). Hợp chất (14) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (12) phản ứng với hợp chất (13) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm toluen, benzen, tetrahydrofuran, axetonitril, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm kali florua được xử lý bằng nhôm oxit (KF-Al₂O₃) và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương

tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 4-3

Bước này là bước điều chế hợp chất (15) từ hợp chất (14). Hợp chất (15) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 3-3 của sơ đồ 3, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

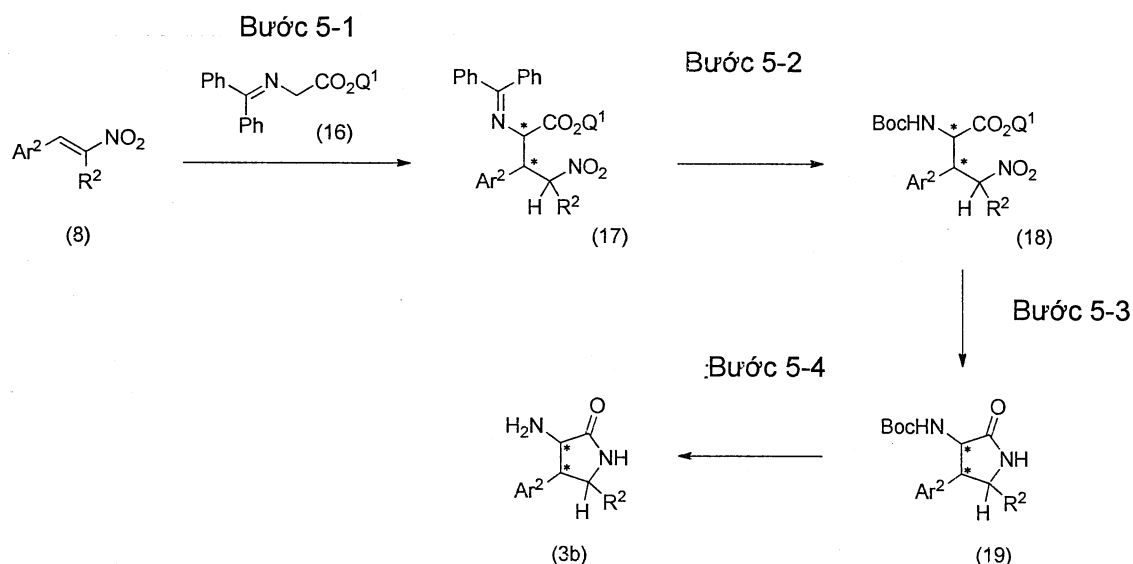
Bước 4-4

Bước này là bước thủy phân gốc este của hợp chất (15) để tạo ra hợp chất (1c). Hợp chất (1c) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 3-4 của sơ đồ 3, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp hợp chất (3b)

Hợp chất (3) khi R^3 là H (hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (3b)) có thể được điều chế từ hợp chất (8) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 5, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 5



Trong các công thức nêu trên, Ar^2 , R^2 , và Q^1 là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 5-1

Bước này là bước cho hợp chất (8) phản ứng với hợp chất (16) để tạo ra hợp chất (17). Hợp chất (17) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (16) phản ứng với hợp chất (8) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm tetrahydrofuran, hexan, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm các lithi hữu cơ như lithi diisopropylamit (LDA) lithi hexametyl disilazit (LHMDS) và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 30°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hơn nữa, hợp chất (8) và hợp chất (16) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 5-2

Bước này là bước chuyển hóa gốc imin của hợp chất (17) để tạo ra hợp chất (18). Hợp chất (18) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (17) phản ứng với nước trong axit axetic và sau đó, cho sản phẩm thu được phản ứng với di-tert-butyl dicacbonat ((Boc)₂O) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm nước, metanol, etanol, tetrahydrofuran, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, 1,4-dioxan, axetonitril, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm trietylamin, natri hydro cacbonat, natri cacbonat và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 70°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 5-3

Bước này là bước điều chế hợp chất (19) từ hợp chất (18). Hợp chất (19) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 3-3 của sơ đồ 3, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 5-4

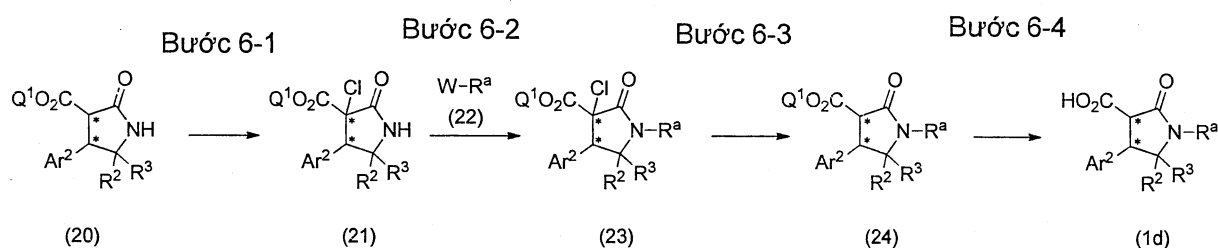
Bước này là bước loại bỏ nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc) trong hợp chất (19) để tạo ra hợp chất (3b). Hợp chất (3b) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (19) phản ứng với axit như axit trifloaxetic (TFA) hoặc hydroclorua trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm diclometan, dioxan, etyl axetat, metanol, nước, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C. Thời gian phản ứng thay

đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Tổng hợp hợp chất (1d)

Hợp chất (1) khi R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (1d)) có thể được điều chế từ hợp chất (20) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 6, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 6



Trong các công thức nêu trên, Ar^2 , R^2 , R^3 , và Q^1 là như đã được mô tả trên đây, R^a là nhóm C_{1-6} alkyl, W là nhóm rời chuyển như nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot, nhóm metan sulfonyloxy, nhóm triflometan sulfonyloxy và các nhóm tương tự, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 6-1

Bước này là bước clo hóa hợp chất (20) để tạo ra hợp chất (21). Hợp chất (21) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (20) phản ứng với sulfuryl clorua (SO_2Cl_2) trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm tetrahydrofuran và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $20^\circ C$ đến $70^\circ C$. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hợp chất (20) được sử dụng ở bước này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 3 hoặc 4, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 6-2

Bước này là bước cho hợp chất (21) phản ứng với hợp chất (22) để tạo ra hợp chất (23). Hợp chất (23) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (21) phản ứng với hợp chất (22) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm hydrua kim loại kiềm như lithi hydrua, natri hydrua và các chất tương tự, hydroxit kim loại kiềm như natri hydroxit, kali hydroxit và các chất tương tự, và cacbonat như kali cacbonat, xesi cacbonat và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hợp chất (22) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc cũng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 6-3

Bước này là bước loại clo hợp chất (23) để tạo ra hợp chất (24). Hợp chất (24) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (23) phản ứng với bột kẽm (bột Zn) trong dung môi với sự có mặt của axit axetic. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm metanol, etanol, nước, tetrahydrofuran, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi

và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

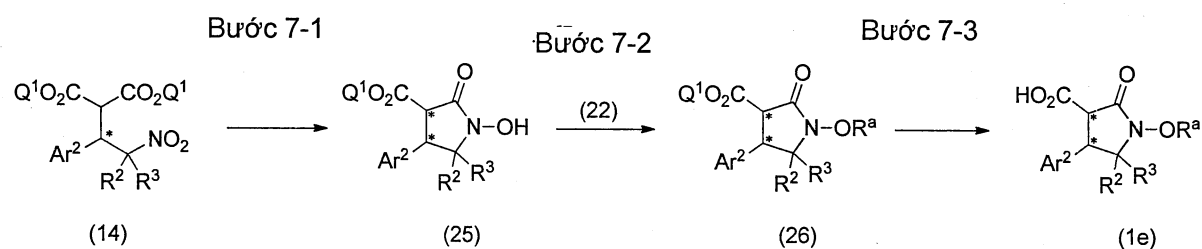
Bước 6-4

Bước này là bước thủy phân gốc este của hợp chất (24) để tạo ra hợp chất (1d). Hợp chất (1d) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 3-4 của sơ đồ 3, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp hợp chất (1e)

Hợp chất (1) khi R^1 là nhóm $-O-C_{1-6}$ alkyl (hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (1e)) có thể được điều chế từ hợp chất (14) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 7, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 7



Trong các công thức nêu trên, Ar^2 , R^2 , R^3 , R^a , Q^1 , và W là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 7-1

Bước này là bước điều chế hợp chất (25) từ hợp chất (14). Hợp chất (25) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (14) phản ứng với bột kẽm trong

dung môi với sự có mặt của amoni clorua. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm metanol, etanol, nước, tetrahydrofuran, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 10 phút đến 3 ngày.

Bước 7-2

Bước này là bước cho hợp chất (25) phản ứng với hợp chất (22) để tạo ra hợp chất (26). Hợp chất (26) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 6-2 của sơ đồ 6, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

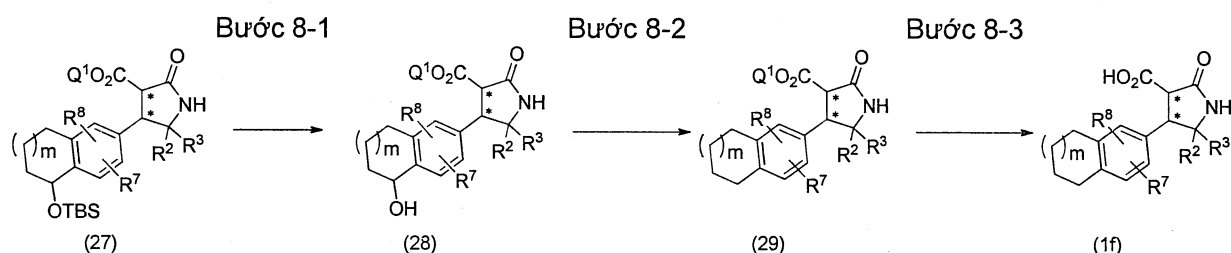
Bước 7-3

Bước này là bước thủy phân gốc este của hợp chất (26) để tạo ra hợp chất (1e). Hợp chất (1e) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 3-4 của sơ đồ 3, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp hợp chất (1f)

Hợp chất (1) khi R^1 là nguyên tử hydro và Ar^2 là nhóm có công thức A7) (hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (1f)) có thể được điều chế từ hợp chất (27) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 8, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 8



Trong các công thức nêu trên, R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , Q^1 , và m là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 8-1

Bước này là bước loại bảo vệ nhóm tert-butyldimethylsilyl (TBS) trong hợp chất (27) để tạo ra hợp chất (28). Hợp chất (28) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (27) phản ứng với dung dịch nước hydroclorua trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm tetrahydrofuran, nước, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 40°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hợp chất (27) được sử dụng ở bước này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 3 hoặc 4, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 8-2

Bước này là bước khử nhóm hydroxy trong hợp chất (28) để tạo ra hợp chất (29). Hợp chất (29) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, hydro hóa hợp chất (28) trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác như paladi 10% trên cacbon (10% Pd-C). Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm metanol, etanol, diclometan, tetrahydrofuran, etyl axetat, axit axetic, hỗn hợp dung môi của

chúng và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 40°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

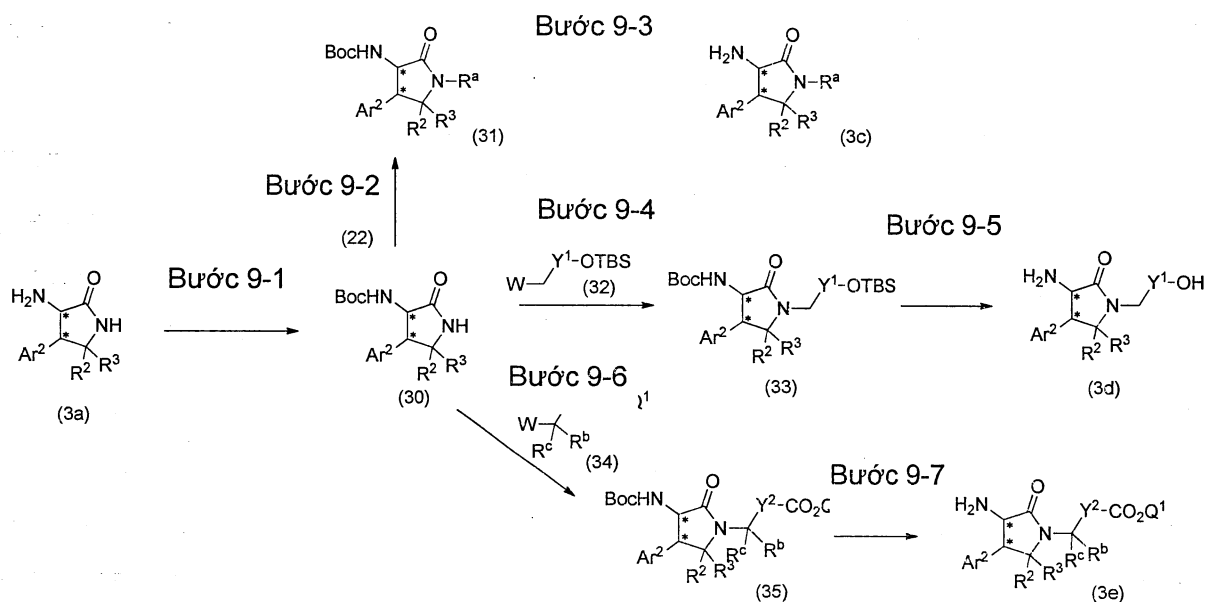
Bước 8-3

Bước này là bước thủy phân gốc este của hợp chất (29) để tạo ra hợp chất (1f). Hợp chất (1f) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 3-4 của sơ đồ 3, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp các hợp chất (3c) đến (3e)

Hợp chất (3) khi R^1 là nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế (các hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (3c), hợp chất (3d), và hợp chất (3e)) có thể được điều chế từ hợp chất (3a) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 9, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 9



Trong các công thức nêu trên, Ar^2 , R^2 , R^3 , R^a , Q^1 , và W là như đã được mô tả trên đây, R^b và R^c độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, Y^1 là C_{1-3} alkylen, Y^2 là liên kết đơn hoặc nhóm C_{1-3} alkylen, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 9-1

Bước này là bước bảo vệ nhóm amino trong hợp chất (3a) bằng nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc) để tạo ra hợp chất (30). Hợp chất (30) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (3a) phản ứng với di-tert-butyl dicacbonat ((Boc)₂O) trong dung môi với sự có mặt hay không có bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm nước, metanol, etanol, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, 1,4-dioxan, axetonitril, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm trimetylamin, trietylamin, N-metylmorpholin và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 60°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 9-2

Bước này là bước cho hợp chất (30) phản ứng với hợp chất (22) để tạo ra hợp chất (31). Hợp chất (31) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (30) phản ứng với hợp chất (22) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm lithi hydrua, natri hydrua, kali tert-butoxit và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hơn nữa, hợp chất (22) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 9-3

Bước này là bước loại bảo vệ nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc) trong hợp chất (31) để tạo ra hợp chất (3c). Hợp chất (3c) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 5-4 của sơ đồ 5, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 9-4

Bước này là bước cho hợp chất (30) phản ứng với hợp chất (32) để tạo ra hợp chất (33). Hợp chất (33) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 9-2 của sơ đồ 9, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hơn nữa, hợp chất (32) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị

trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 9-5

Bước này là bước loại bảo vệ các nhóm TBS và Boc trong hợp chất (33) để tạo ra hợp chất (3d). Hợp chất (3d) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (33) phản ứng với axit như axit trifloaxetic (TFA) hoặc hydroclorua trong dung môi chứa nước. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm các hỗn hợp của nước với metanol, etanol, dioxan, và v.v.. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 9-6

Bước này là bước cho hợp chất (30) phản ứng với hợp chất (34) để tạo ra hợp chất (35). Hợp chất (35) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 9-2 của sơ đồ 9, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hơn nữa, hợp chất (34) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 9-7

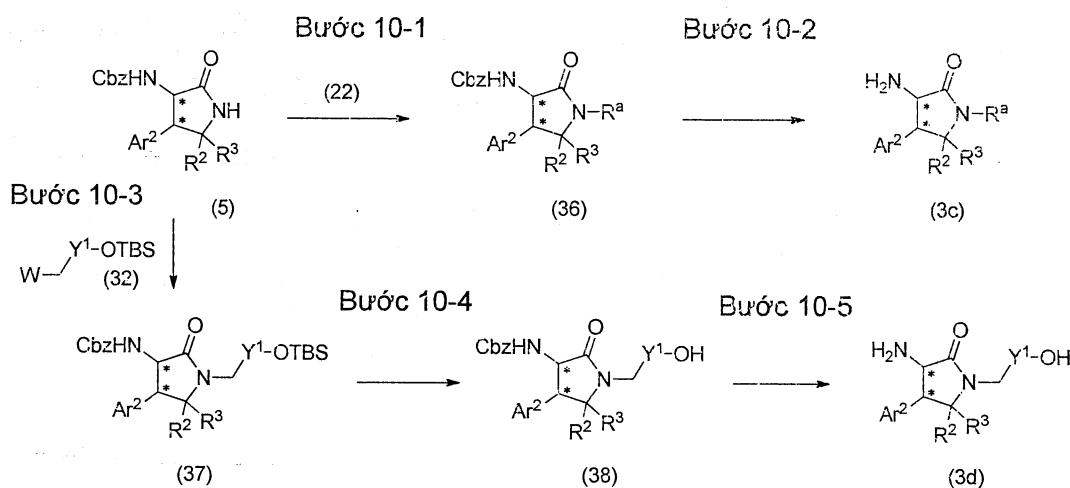
Bước này là bước loại bảo vệ nhóm Boc trong hợp chất (35) để tạo ra hợp chất (3e). Hợp chất (3e) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 5-4 của sơ đồ 5, các phương pháp tương tự

chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Phương pháp thay thế để tổng hợp các hợp chất (3c) và (3d)

Các hợp chất (3c) và (3d) có thể được điều chế từ hợp chất (5) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 10, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 10



Trong các công thức nêu trên, Ar², R², R³, R^a, W, và Y¹ là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 10-1

Bước này là bước cho hợp chất (5) phản ứng với hợp chất (22) để tạo ra hợp chất (36). Hợp chất (36) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 9-2 của sơ đồ 9, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hợp chất (22) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc cũng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp

được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 10-2

Bước này là bước loại bảo vệ nhóm benzyloxycarbonyl (Cbz) trong hợp chất (36) để tạo ra hợp chất (3c). Hợp chất (3c) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 2-4 của sơ đồ 2, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 10-3

Bước này là bước cho hợp chất (5) phản ứng với hợp chất (32) để tạo ra hợp chất (37). Hợp chất (37) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 9-2 của sơ đồ 9, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hợp chất (32) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc cũng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 10-4

Bước này là bước loại bảo vệ nhóm TBS trong hợp chất (37) để tạo ra hợp chất (38). Hợp chất (38) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (37) phản ứng với tetrabutylamoni florua (TBAF) trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường

nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

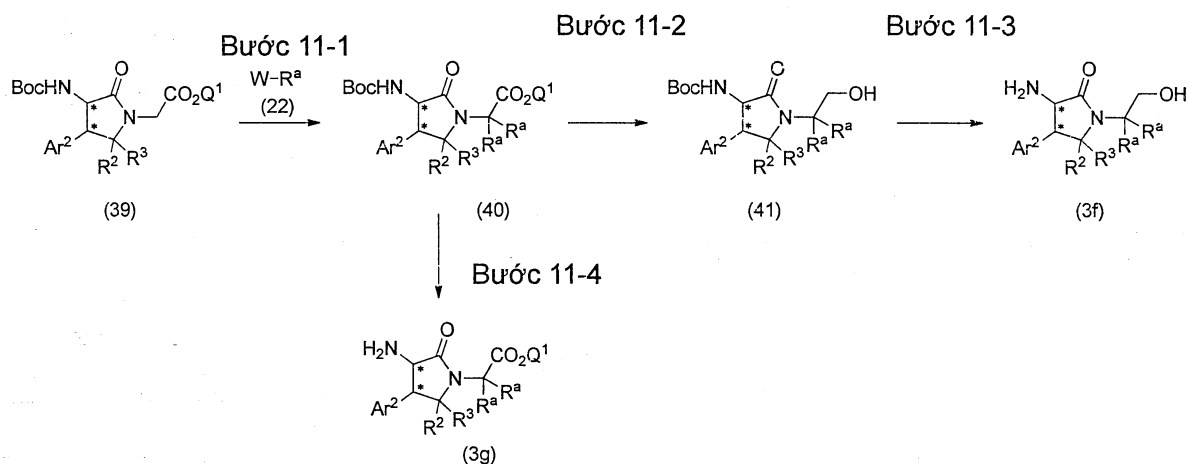
Bước 10-5

Bước này là bước loại bảo vệ nhóm Cbz trong hợp chất (38) để tạo ra hợp chất (3d). Hợp chất (3d) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 2-4 của sơ đồ 2, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp các hợp chất (3f) đến (3g)

Các hợp chất có công thức (3f) sau (hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (3f)) và có công thức (3g) sau (hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (3g)) trong số hợp chất (3) có thể được điều chế từ hợp chất (39) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 11, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 11



Trong các công thức nêu trên, Ar², R², R³, R^a, Q¹, và W là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 11-1

Bước này là bước cho hợp chất (39) phản ứng với hợp chất (22) để tạo ra

hợp chất (40). Hợp chất (40) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (39) phản ứng với hợp chất (22) trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm tetrahydrofuran và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm lithi hữu cơ như lithi diisopropylamit (LDA), lithi hexametyl disilazide (LHMDS) và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 30°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hợp chất (39) được sử dụng ở bước này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 9-2 của sơ đồ 9, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hơn nữa, hợp chất (22) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 11-2

Bước này là bước khử gốc este của hợp chất (40) để tạo ra hợp chất (41). Hợp chất (41) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (40) phản ứng với chất khử như lithi bohydrua (LiBH_4), lithi nhôm hydrua (LiAlH_4), diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL) và các chất tương tự trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm tetrahydrofuran và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 11-3

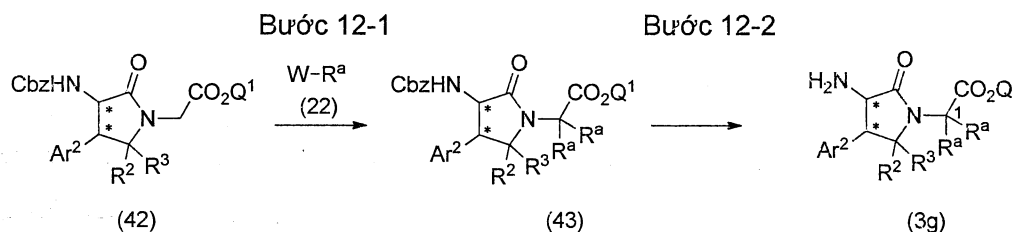
Bước này là bước loại bảo vệ nhóm Boc trong hợp chất (41) để tạo ra hợp chất (3f). Hợp chất (3f) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 5-4 của sơ đồ 5, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 11-4

Bước này là bước loại bảo vệ nhóm Boc trong hợp chất (40) để tạo ra hợp chất (3g). Hợp chất (3g) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 5-4 của sơ đồ 5, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hợp chất (3g) có thể được điều chế từ hợp chất (42) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 12, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 12



Trong các công thức nêu trên, Ar^2 , R^2 , R^3 , R^a , và Q^1 là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 12-1

Bước này là bước cho hợp chất (22) phản ứng với hợp chất (42) để tạo ra hợp chất (43). Hợp chất (43) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 11-1 của sơ đồ 11, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hợp chất (42) được sử dụng ở bước này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 10-1 của sơ đồ 10, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 12-2

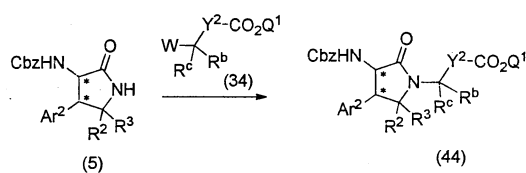
Bước này là bước loại bảo vệ nhóm Cbz trong hợp chất (43) để tạo ra hợp chất (3g). Hợp chất (3g) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 2-4 của sơ đồ 2, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp các hợp chất (3 h) và (3i)

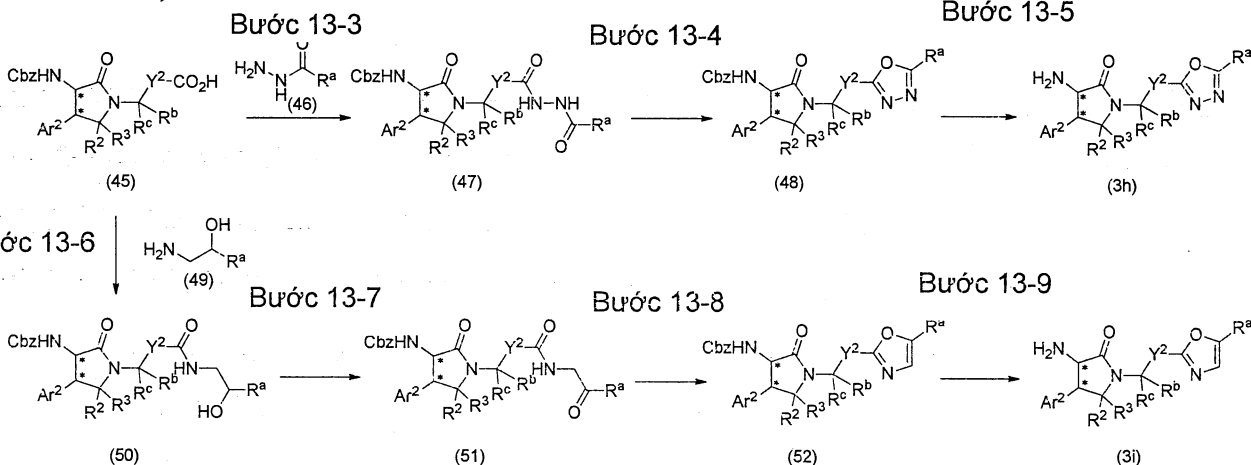
Các hợp chất có công thức (3h) sau (hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (3h)) và có công thức (3i) sau (hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (3i)) trong số hợp chất (3) có thể được điều chế từ hợp chất (5) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 13, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 13

Bước 13-1



Bước 13-2



Bước 13-3

Bước 13-4

Bước 13-5

Bước 13-6

Bước 13-7

Bước 13-8

Bước 13-9

Trong các công thức nêu trên, Ar^2 , R^2 , R^3 , R^a , R^b , R^c , Q^1 , W , và Y^2 là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 13-1

Bước này là bước cho hợp chất (5) phản ứng với hợp chất (34) để tạo ra hợp chất (44). Hợp chất (44) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 9-2 của sơ đồ 9, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hợp chất (34) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc cũng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 13-2

Bước này là bước thủy phân gốc este của hợp chất (44) để tạo ra hợp chất (45). Hợp chất (45) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các

phương pháp được mô tả ở bước 3-4 của sơ đồ 3, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 13-3

Bước này là bước cho hợp chất (45) phản ứng với hợp chất (46) để tạo ra hợp chất (47). Hợp chất (47) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (45) phản ứng với hợp chất (46) trong dung môi với sự có mặt hay không có bazơ và với sự có mặt của chất ngưng tụ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm N,N-dimetylformamit, diclometan, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về chất ngưng tụ được sử dụng có thể bao gồm 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide (EDCI), dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflorophosphat metanamini (HATU) và các chất tương tự. Nếu cần, N,N-dimetylaminopyridin, pyridin, 1-hydroxybenzotriazol (HOBT) và các chất tương tự có thể được sử dụng làm chất thúc đẩy phản ứng. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C. Ví dụ về bazơ có thể được sử dụng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, triethylamin, N,N-diisopropyletylamin và các chất tương tự. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hợp chất (46) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc cũng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 13-4

Bước này là bước điều chế hợp chất (48) từ hợp chất (47). Hợp chất (48) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (47) phản ứng với

triphenylphosphin, triethylamin, và 1,1,1,2,2,2-hexacloetan trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm diclometan và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 13-5

Bước này là bước loại bảo vệ nhóm Cbz trong hợp chất (48) để tạo ra hợp chất (3h). Hợp chất (3h) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 2-4 của sơ đồ 2, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 13-6

Bước này là bước cho hợp chất (45) phản ứng với hợp chất (49) để tạo ra hợp chất (50). Hợp chất (50) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 13-3 của sơ đồ 13, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hợp chất (49) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc cũng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 13-7

Bước này là bước oxy hóa gốc rượu của hợp chất (50) thành xeton để tạo ra hợp chất (51). Hợp chất (51) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (50) phản ứng với chất oxy hóa như axit 2-iodoxybenzoic trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm dimetyl sulfoxit và các chất tương tự.

Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 13-8

Bước này là bước điều chế hợp chất (52) từ hợp chất (51). Hợp chất (52) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (51) phản ứng với triphenylphosphin và triethylamin trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm cacbon tetraclorea và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 90°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

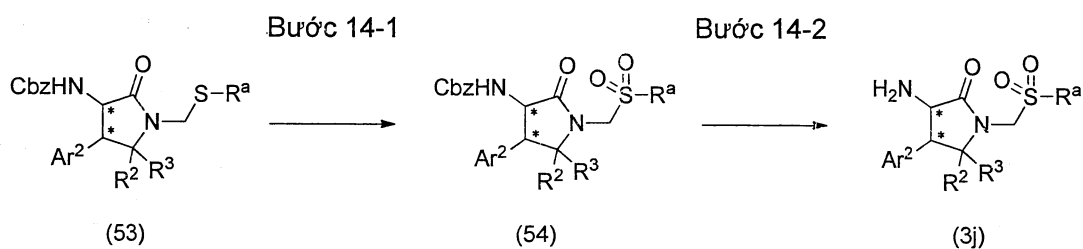
Bước 13-9

Bước này là bước loại bảo vệ nhóm Cbz trong hợp chất (52) để tạo ra hợp chất (3i). Hợp chất (3i) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 2-4 của sơ đồ 2, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp hợp chất (3j)

Hợp chất có công thức (3j) sau (hợp chất này dưới đây có thể được gọi là hợp chất (3j)) trong số hợp chất (3) có thể được điều chế từ hợp chất (53) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 14, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 14



Trong các công thức nêu trên, Ar^2 , R^2 , R^3 , và R^a là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 14-1

Bước này là bước chuyển hóa nhóm sulfanyl trong hợp chất (53) thành nhóm sulfonyl để tạo ra hợp chất (54). Hợp chất (54) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, xử lý hợp chất (53) bằng chất oxy hóa như axit meta-cloperoxybenzoic (m-CPBA) trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm diclometan, axetonitril, tetrahydrofuran, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Lượng chất oxy hóa được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 2 đến 5 đương lượng mol so với 1 mol hợp chất (53). Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hợp chất (53) được sử dụng ở bước này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 10-1 của sơ đồ 10, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 14-2

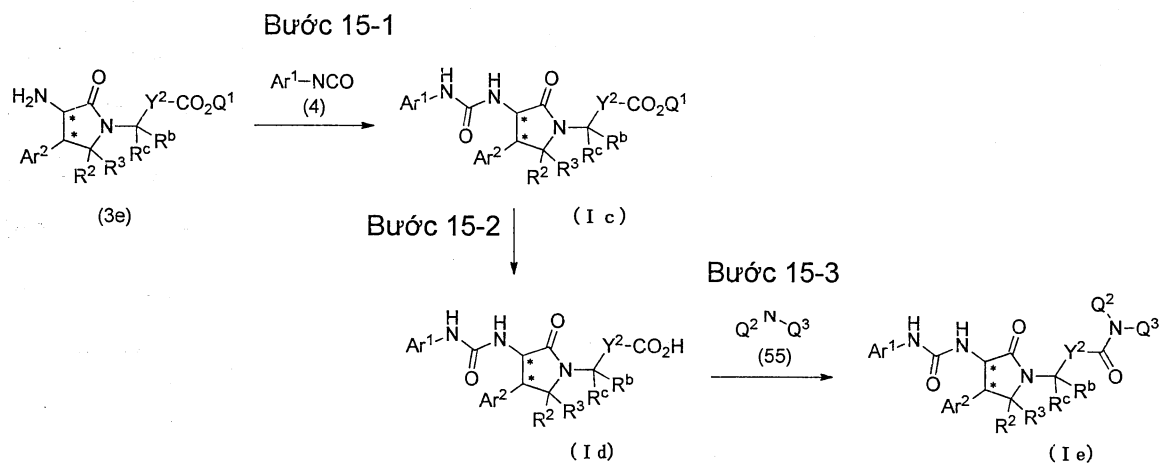
Bước này là bước loại bỏ nhóm Cbz trong hợp chất (54) để tạo ra hợp chất (3j). Hợp chất (3j) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 2-4 của sơ đồ 2, các phương pháp tương tự

chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp các hợp chất (Ic), (Id), và (Ie)

Các hợp chất có các công thức (Ic), (Id), và (Ie) sau (các hợp chất này dưới đây có thể được gọi là các hợp chất (Ic), (Id), và (Ie)) trong số hợp chất (I) có thể được điều chế từ hợp chất (3e) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 15, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 15



Trong các công thức nêu trên, Ar^1 , Ar^2 , R^2 , R^3 , R^b , R^c , Y^2 , và Q^1 là như đã được mô tả trên đây, Q^2 và Q^3 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc Q^2 và Q^3 cùng nhau tạo ra nhóm alkylen, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 15-1

Bước này là bước cho hợp chất (3e) phản ứng với hợp chất (4) để tạo ra hợp chất (Ic). Hợp chất (Ic) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 1-2 của sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 15-2

Bước này là bước thủy phân gốc este của hợp chất (Ic) để tạo ra hợp chất (Id). Hợp chất (Id) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 3-4 của sơ đồ 3, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 15-3

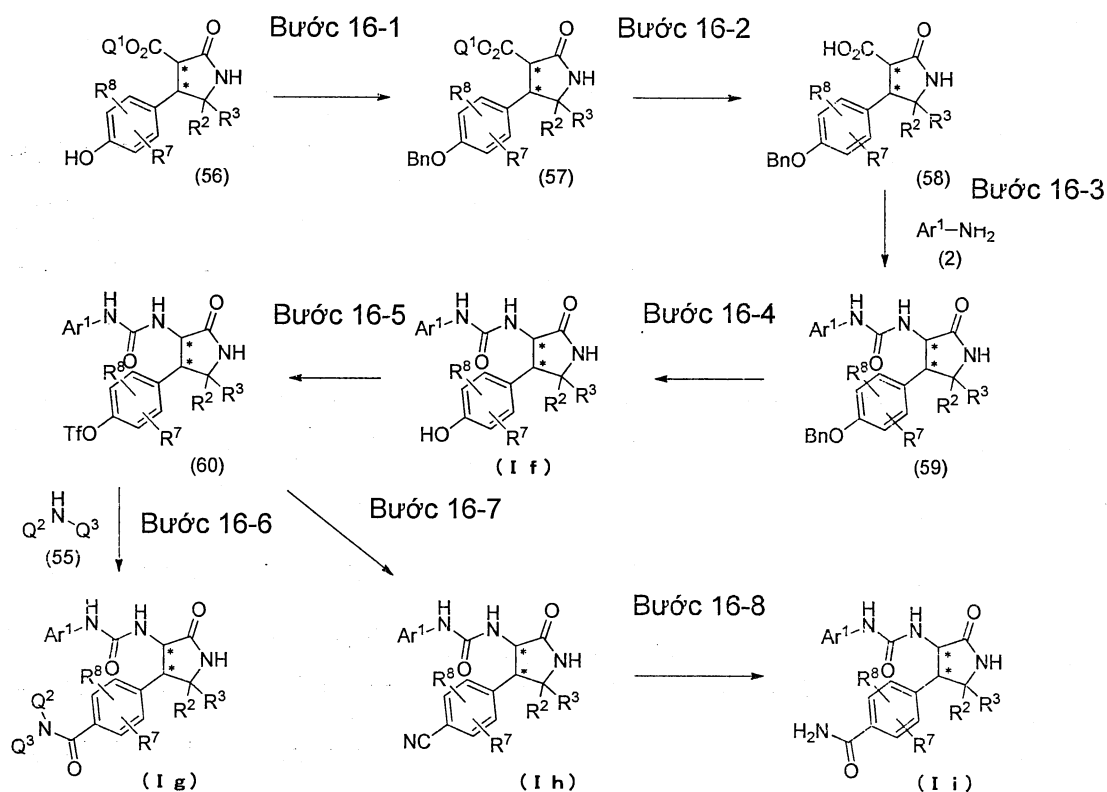
Bước này là bước cho hợp chất (Id) phản ứng với hợp chất (55) để tạo ra hợp chất (Ie). Hợp chất (Ie) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 13-3 của sơ đồ 13, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hơn nữa, hợp chất (55) được sử dụng ở bước này có thể có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp các hợp chất (If), (Ig), (Ih), và (Ii)

Các hợp chất có các công thức (If), (Ig), (Ih), và (Ii) sau (các hợp chất này dưới đây có thể được gọi là các hợp chất (If), (Ig), (Ih), và (Ii)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế từ hợp chất (56) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 16, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 16



Trong các công thức nêu trên, Ar¹, R², R³, R⁷, R⁸, Q¹, Q², và Q³ là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 16-1

Bước này là bước bảo vệ nhóm hydroxy phenolic trong hợp chất (56) bằng nhóm benzyl (Bn) để tạo ra hợp chất (57). Hợp chất (57) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (56) phản ứng với benzyl bromua trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hợp chất (56) được sử dụng ở bước này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 3 hoặc 4, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 16-2

Bước này là bước thủy phân gốc este của hợp chất (57) để tạo ra hợp chất (58). Hợp chất (58) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 3-4 của sơ đồ 3, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 16-3

Bước này là bước điều chế hợp chất (59) từ hợp chất (58). Hợp chất (59) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 1-1 của sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 16-4

Bước này là bước loại bảo vệ nhóm Bn trong hợp chất (59) để tạo ra hợp chất (If). Hợp chất (If) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, hydro hóa hợp chất (59) trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác như paladi 10% trên cacbon (10% Pd-C) và các chất tương tự. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm metanol, etanol, diclometan, tetrahydrofuran, etyl axetat, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 16-5

Bước này là bước triflometan-sulfonyl hóa nhóm hydroxy trong hợp chất (If) để tạo ra hợp chất (60). Hợp chất (60) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (If) phản ứng với chất triflometan-sulfonyl hóa trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm diclometan, 1,2-dicloetan, pyridin, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, 1,4-dioxan, axetonitril, dietyl ete, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về chất triflometan-sulfonyl hóa có thể bao gồm N-phenyl bis(triflometansulfonimit), triflometansulfonic anhydrit và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, natri hydrua, kali phosphat, N,N-diisopropyletylamin, trietylamin, 2,6-lutidin và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 30°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 16-6

Bước này là bước điều chế hợp chất (Ig) từ hợp chất (60). Hợp chất (Ig) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (60) phản ứng với hợp chất (55) trong dung môi với sự có mặt của axetonitril, xesi cacbonat, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (BINAP), paladi axetat(II), và molybden hexacarbonyl ($\text{Mo}(\text{CO})_6$). Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm toluen và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 16-7

Bước này là bước điều chế hợp chất (Ih) từ hợp chất (60). Hợp chất (Ih) có

thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (60) phản ứng với kẽm xyanua ($\text{Zn}(\text{CN})_2$) trong dung môi bằng cách sử dụng chất phản ứng paladi làm chất xúc tác. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm 1,4-dioxan, toluen, N,N-dimetylformamit, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về chất phản ứng paladi được sử dụng có thể bao gồm tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 100°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 16-8

Bước này là bước thủy phân nhóm xyno trong hợp chất (Ih) thành nhóm amido nhóm để tạo ra hợp chất (Ii). Hợp chất (Ii) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (Ih) phản ứng trong dung môi với sự có mặt của bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm nước, metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, tetrahydrofuran, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 100°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

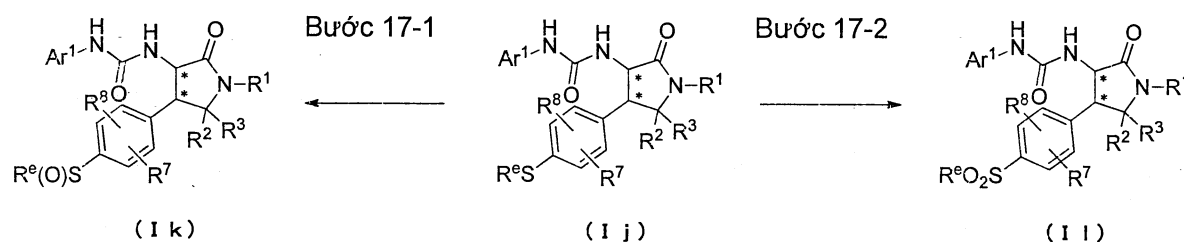
Tổng hợp các hợp chất (Ij), (Ik), và hợp chất (Il)

Hợp chất có công thức (Ij) sau (dưới đây hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (Ij)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu

chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hơn thế nữa, các hợp chất có các công thức (Ik) và (Il) sau (dưới đây các hợp chất này có thể được gọi là các hợp chất (Ik) và (Il)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế từ hợp chất (Ij) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 17, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 17



Trong các công thức nêu trên, Ar^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , và R^8 là như đã được mô tả trên đây, R^e là nhóm C_{1-6} alkyl, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 17-1

Bước này là bước chuyển hóa nhóm sulfanyl trong hợp chất (Ij) thành nhóm sulfinyl để tạo ra hợp chất (Ik). Hợp chất (Ik) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, xử lý hợp chất (Ij) bằng chất oxy hóa như axit meta-cloperoxybenzoic (m-CPBA) trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm diclometan, axetonitril, tetrahydrofuran, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Lượng chất oxy hóa được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng mol so với 1 mol hợp chất (Ij). Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 17-2

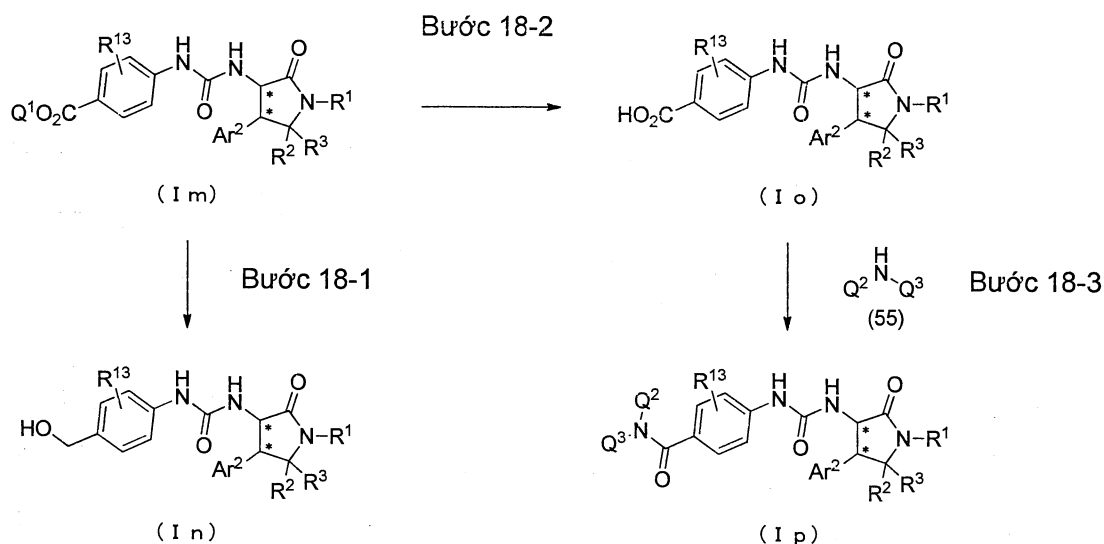
Bước này là bước chuyển hóa nhóm sulfanyl trong hợp chất (Ij) thành nhóm sulfonyl để tạo ra hợp chất (Il). Hợp chất (Il) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, xử lý hợp chất (Ij) bằng chất oxy hóa như axit meta-cloperoxybenzoic (m-CPBA) trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm diclometan, axetonitril, tetrahydrofuran, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Lượng chất oxy hóa được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 2 đến 5 đương lượng mol so với 1 mol hợp chất (Ij). Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Tổng hợp các hợp chất (Im), (In), hợp chất (Io), và hợp chất (Ip)

Hợp chất có công thức (Im) sau (dưới đây hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (Im)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hơn thế nữa, các hợp chất có các công thức (In), (Io) và (Ip) sau (dưới đây các hợp chất này có thể được gọi là các hợp chất (In), (Io) và (Ip)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế từ hợp chất (Im) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 18, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 18



Trong các công thức nêu trên, Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{13} , Q^1 , Q^2 , và Q^3 là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 18-1

Bước này là bước khử gốc este của hợp chất (Im) để tạo ra hợp chất (In). Hợp chất (In) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, xử lý hợp chất (Im) bằng chất khử như nhôm diisobutyl hydrua trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm diclometan, tetrahydrofuran, toluen, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 18-2

Bước này là bước thủy phân gốc este của hợp chất (Im) để tạo ra hợp chất (Io). Hợp chất (Io) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 3-4 của sơ đồ 3, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

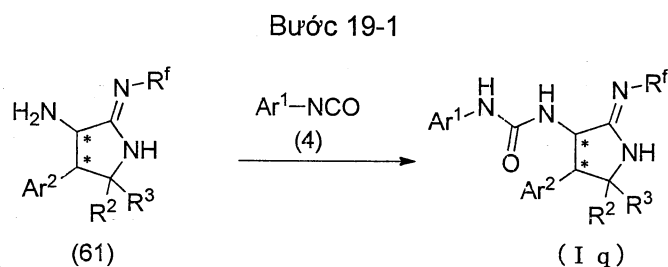
Bước 18-3

Bước này là bước cho hợp chất (Io) phản ứng với hợp chất (55) để tạo ra hợp chất (Ip). Hợp chất (Ip) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 13-3 của sơ đồ 13, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp hợp chất (Iq)

Hợp chất có công thức (Iq) sau (dưới đây hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (Iq)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế từ hợp chất (61) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 19, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 19



Trong các công thức nêu trên, Ar^1 , Ar^2 , R^2 , và R^3 là như đã được mô tả trên đây, R^f là nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc nhóm TBSO, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

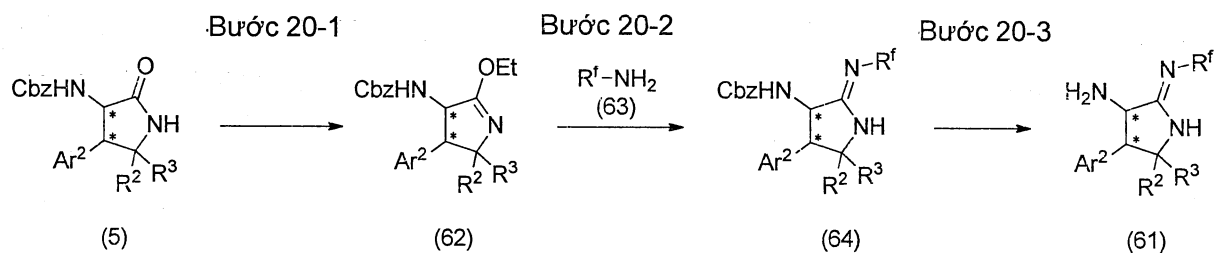
Bước 19-1

Bước này là bước điều chế hợp chất (Iq) từ hợp chất (61). Hợp chất (Iq) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 1-2 của sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hợp chất (61) có thể được điều chế từ hợp chất (5) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 20, các phương pháp tương

tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 20



Trong các công thức nêu trên, Ar², R², R³, và R^f là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 20-1

Bước này là bước điều chế hợp chất (62) từ hợp chất (5). Hợp chất (62) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (5) phản ứng với trietyloxoni hexaflophosphat (Et₃OPF₆) trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm diclometan và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 20-2

Bước này là bước cho hợp chất (62) phản ứng với hợp chất (63) để tạo ra hợp chất (64). Hợp chất (64) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (62) phản ứng với hợp chất (63) trong dung môi với sự có mặt hay không có axit hoặc bazơ. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm metanol, etanol, toluen, tetrahydrofuran, axetonitril, dioxan, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về axit có thể được sử dụng có thể bao gồm hydroclorua, amoni clorua và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ có thể được sử dụng có thể bao

gồm trimetylamin, trietylamin, N-metylmorpholin và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 10 phút đến 3 ngày.

Hơn nữa, hợp chất (63) có thể có bán trên thị trường, hoặc có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Bước 20-3

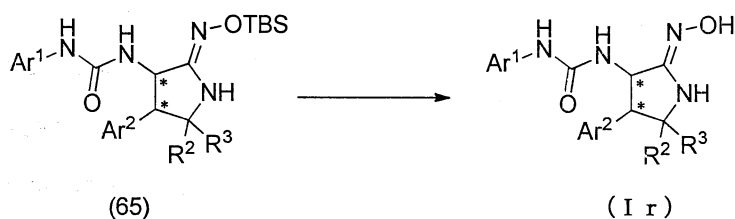
Bước này là bước loại bỏ nhóm Cbz trong hợp chất (64) để tạo ra hợp chất (61). Hợp chất (61) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 2-4 của sơ đồ 2, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp hợp chất (Ir)

Hợp chất (Ir) có thể được điều chế từ hợp chất (65) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 21, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 21

Bước 21-1



Trong các công thức nêu trên, Ar¹, Ar², R², và R³ là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử

cacbon không đối xứng.

Bước 21-1

Bước này là bước loại bảo vệ nhóm TBS trong hợp chất (65) để tạo ra hợp chất (Ir). Hợp chất (Ir) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (65) phản ứng với axit như axit trifloaxetic (TFA) hoặc hydroclorua trong hỗn hợp dung môi gồm nước-dioxan.

Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Hợp chất (65) được sử dụng ở bước này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 19, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

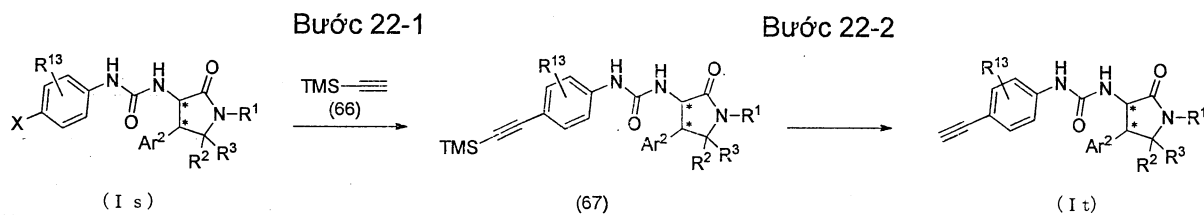
Bước 22

Tổng hợp các hợp chất (Is) và (It)

Hợp chất có công thức (Is) sau (dưới đây hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (Is)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hơn thế nữa, hợp chất có công thức (It) sau (dưới đây hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (It)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế, ví dụ, từ hợp chất (Is) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 22, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 22



Trong các công thức nêu trên, Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , và R^{13} là như đã được mô tả trên đây, X là nguyên tử halogen, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 22-1

Bước này là bước cho hợp chất (Is) phản ứng với trimetylsilylaxetylen (66) để tạo ra hợp chất (67). Hợp chất (67) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (Is) phản ứng với trimetylsilylaxetylen (66) trong dung môi với sự có mặt của diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), đồng(I) iodua, và trietylamin. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm N,N-dimetylformamit và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 60°C . Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 22-2

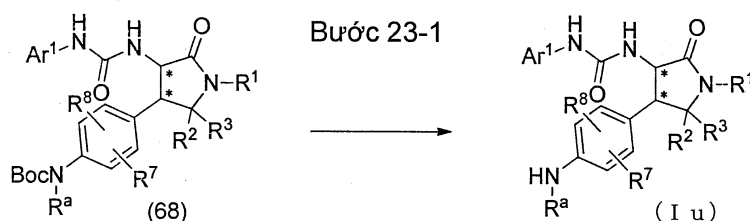
Bước này là bước loại bỏ nhóm TMS trong hợp chất (67) để tạo ra hợp chất (It). Hợp chất (It) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (67) phản ứng với kali cacbonat trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm metanol và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 40°C . Thời

gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Tổng hợp hợp chất (Iu)

Hợp chất có công thức (Iu) sau (dưới đây hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (Iu)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế, ví dụ, từ hợp chất (68) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 23, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 23



Trong các công thức nêu trên, Ar¹, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, và R^a là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 23-1

Bước này là bước loại bỏ nhóm Boc trong hợp chất (68) để tạo ra hợp chất (Iu). Hợp chất (Iu) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở bước 5-4 của sơ đồ 5, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

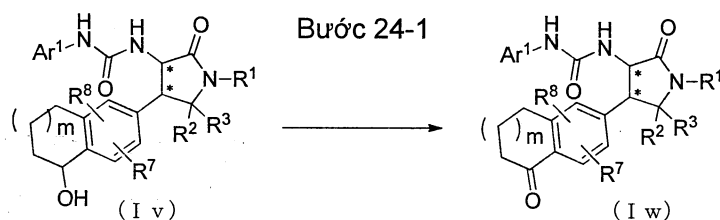
Hợp chất (68) được sử dụng ở bước này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp các hợp chất (Iv) và (Iw)

Hợp chất có công thức (Iv) sau (dưới đây hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (Iv)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hơn thế nữa, hợp chất có công thức (Iw) sau (dưới đây hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (Iw)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế, ví dụ, từ hợp chất (Iv) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 24, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 24



Trong các công thức nêu trên, Ar^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , và m là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 24-1

Bước này là bước chuyển hóa nhóm hydroxy trong hợp chất (Iv) thành keton để tạo ra ợp chất (Iw). Hợp chất (Iw) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, xử lý hợp chất (Iv) bằng chất oxy hóa như Dess–Martin periodinan trong dung môi. Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm diclometan, axetonitril, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Lượng chất oxy hóa được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng mol so với 1 mol hợp chất. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ

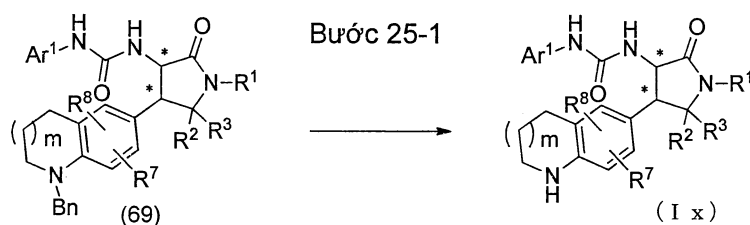
nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Bước 25

Tổng hợp hợp chất (Ix)

Hợp chất có công thức (Ix) sau (dưới đây hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (Ix)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế, ví dụ, từ hợp chất (69) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 25, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 25



Trong các công thức nêu trên, Ar^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , và m là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 25-1

Bước này là bước loại bảo vệ nhóm Bn trong hợp chất (69) để tạo ra hợp chất (Ix). Hợp chất (Ix) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, hydro hóa hợp chất (69) trong dung môi với sự có mặt của chất xúc tác như paladi 10% trên cacbon (10% Pd-C). Ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm metanol, etanol, diclometan, tetrahydrofuran, etyl axetat, N,N-dimetylformamit, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm triethylamin axetat và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ đối lưu của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 40°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung

môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

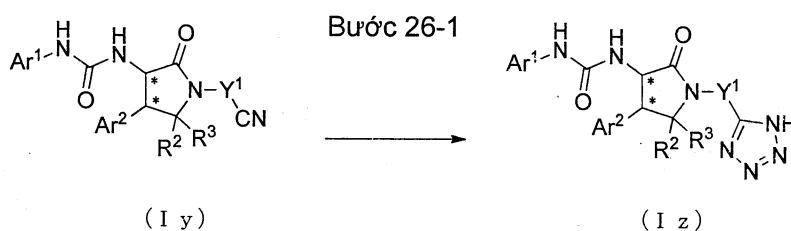
Hợp chất (69) được sử dụng ở bước này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Tổng hợp hợp chất (Iz)

Hợp chất có công thức (Iy) sau (dưới đây hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (Iy)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 1, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Hợp chất có công thức (Iz) sau (dưới đây hợp chất này có thể được gọi là hợp chất (Iz)) trong số hợp chất (I) của phương án này có thể được điều chế, ví dụ, từ hợp chất (Iy) theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ 26, các phương pháp tương tự chúng, các phương pháp được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành khác, và các phương pháp tương tự chúng.

Sơ đồ 26



Trong các công thức nêu trên, Ar^1 , Ar^2 , R^2 , R^3 , và Y^1 là như đã được mô tả trên đây, và mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng.

Bước 26-1

Bước này là bước điều chế hợp chất (Iz) từ hợp chất (Iy). Hợp chất (Iz) có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, cho hợp chất (Iy) phản ứng với natri azit trong dung môi với sự có mặt của triethylamin và axit axetic. Ví dụ về dung môi được sử

dung có thể bao gồm toluen, N,N-dimetylformamit, isopropanol, nước, hỗn hợp dung môi của chúng và các chất tương tự. Nhiệt độ phản ứng thường có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi và tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 130°C. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu được sử dụng, dung môi được sử dụng, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố tương tự, nhưng thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày.

Muối được dùng của hợp chất (I) theo phương án của sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất (I) theo phương án của sáng chế theo phương pháp thông thường.

Các sơ đồ được mô tả trên đây là ví dụ về phương pháp điều chế hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc điều chế hợp chất trung gian của nó. Các sơ đồ này có thể được biến đổi thành các sơ đồ khác nhau mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể hiểu được dễ dàng.

Ngoài ra, trong trường hợp mà cần nhóm bảo vệ theo loại nhóm chức, thì tổ hợp thích hợp của các quy trình đưa vào và loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện theo phương pháp thông thường. Đối với các loại nhóm bảo vệ và việc đưa vào và loại bỏ nhóm bảo vệ, xem, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis,” Theodora W. Green & Peter G. M. Wuts, ed., fourth edition, Wiley-Interscience, 2006.

Các hợp chất trung gian được sử dụng để điều chế hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dùng của nó có thể được tách/tinh chế, nếu cần, bằng cách chiết bằng dung môi, kết tinh, kết tinh lại, sắc ký, hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế hoặc các cách tương tự, là các cách tách/tinh chế đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ “tác dụng chủ vận FPRL1” được sử dụng trong phương án của sáng chế có nghĩa là hoạt tính chủ vận thể hiện qua tác dụng lên thụ thể giống thụ thể formyl peptit 1 (FPRL1).

Như đã được mô tả trên đây, đã biết rằng LXA4 và các peptit được thông báo là các chất chủ vận nội sinh của FPRL1 góp phần vào việc tiêu viêm.

Hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dùng của nó thể

hiện hoạt tính chủ vận nổi trội trong, ví dụ, thử nghiệm đánh giá dòng canxi vào trong tế bào biểu hiện quá mức FPRL1. Do đó, hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó hữu ích làm chất điều trị hoặc phòng bệnh viêm, bệnh đường hô hấp mạn tính, bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng máu, các triệu chứng dị ứng, bệnh nhiễm retrovirus HIV, rối loạn tuần hoàn, bệnh viêm thần kinh, rối loạn thần kinh, chứng đau, bệnh do nhiễm thể đạm độc, bệnh thoái hóa dạng tinh bột, rối loạn miễn dịch và các bệnh tương tự.

Hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó cũng có thể được sử dụng để tạo ra dược chất để điều trị hoặc phòng bệnh viêm, bệnh đường hô hấp mạn tính, bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng máu, các triệu chứng dị ứng, bệnh nhiễm retrovirus HIV, rối loạn tuần hoàn, bệnh viêm thần kinh, rối loạn thần kinh, chứng đau, bệnh do nhiễm thể đạm độc, bệnh thoái hóa dạng tinh bột, rối loạn miễn dịch và các bệnh tương tự.

Ngoài ra, các dược chất chứa hoạt chất là hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng làm, ví dụ, chất phòng hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý khác nhau liên quan đến thụ thể FPRL1 (như bệnh Behcet, bệnh Sweet, bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh u hạt Wegener, bệnh nhiễm virus, bệnh đái tháo đường, thủ thuật cắt cụt, bệnh ung thư, bệnh nhiễm khuẩn, tổn thương ngoài cơ thể, rối loạn thể chất bao gồm tiếp xúc với sự chiếu xạ, chứng co mạch, phản ứng phản vệ, phản ứng dị ứng, bệnh viêm mũi, sốc (sốc nội độc tố, xuất huyết, chấn thương, thiếu máu cục bộ nội tạng, và tuần hoàn), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh gút, bệnh vẩy nến, bệnh tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, tổn thương não, bệnh phổi, COPD, COAD, COLD, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp, bệnh viêm phế quản mạn tính, tràn khí phổi, bệnh hen (bệnh hen dị ứng và bệnh hen không do dị ứng), bệnh xơ hóa nang phổi, bệnh thận, bệnh cầu thận, bệnh viêm loét đại tràng, IBD, bệnh Crohn, bệnh viêm nha chu, chứng đau, bệnh Alzheimer, AIDS, bệnh glôcôm do viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm màng kết, hội chứng Sjogren, bệnh viêm mũi và các bệnh tương tự).

Dược chất chứa hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó

Dược chất chứa hoạt chất là hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể có các dạng khác nhau tùy theo nhu cầu sử dụng. Ví dụ về các dạng này có thể bao gồm bột, hạt, hạt mịn, xirô khô, viên nén, viên nang, tiêm, lỏng, thuốc mỡ, thuốc đặt, miếng dán, viên đặt dưới lưỡi và các dạng tương tự, mà được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Dược chất này có thể được bào chế dưới dạng dược phẩm chứa hoạt chất là hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó và chất phụ gia dược dụng bằng cách sử dụng phương pháp đã biết tùy theo dạng dược chất. Ví dụ về chất phụ gia trong dược phẩm có thể bao gồm tá dược, chất gây rã, chất kết dính, chất làm trơn chảy, chất pha loãng, chất đệm, chất làm đẳng trương, chất kháng khuẩn, chất làm ẩm, chất nhũ hóa, chất phân tán, chất làm ổn định, chất làm hòa tan và các chất tương tự. Dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn một cách thích hợp hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó với chất phụ gia hoặc bằng cách pha loãng hợp chất (I) hoặc muối dược dụng của nó bằng chất phụ gia và hòa tan nó trong chất phụ gia. Khi hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với các chất không phải là chất chủ vận thụ thể FPRL1, thì dược phẩm có thể được bào chế bằng cách đưa các hoạt chất của các thành phần này vào dược phẩm một cách đồng thời hoặc riêng rẽ theo cách được mô tả trên đây.

Dược chất theo phương án của sáng chế có thể được dùng toàn thân hoặc tại chỗ qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (qua mũi, phổi, trong tĩnh mạch, trong trực tràng, qua da, trong cơ, dưới da và các đường dùng tương tự).

Khi dược phẩm chứa hoạt chất là hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng để điều trị thực tế, thì liều hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng làm hoạt chất được xác định một cách thích hợp theo tuổi, giới tính, và thể trọng của bệnh nhân, bệnh của bệnh nhân, mức độ điều trị và các yếu tố tương tự. Ví dụ, trong trường hợp dùng qua đường miệng, nó có thể được dùng thích hợp cho người trưởng thành (thể trọng được giả định là 60 kg) ở liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,03 đến 1,000 mg/cơ thể theo một phần hoặc một số phần được chia. Liều mỗi ngày khi dùng qua đường miệng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,06

đến 540 mg/cơ thể và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,18 đến 180 mg/cơ thể. Trong trường hợp dùng ngoài đường tiêu hóa, nó có thể được dùng thích hợp cho người trưởng thành ở liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 300 mg/cơ thể theo một phần hoặc một số phần được chia. Liều mỗi ngày khi dùng ngoài đường tiêu hóa tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/cơ thể và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,06 đến 60 mg/cơ thể. Liều hợp chất (I) theo phương án của sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được giảm theo liều của các chất không phải là chất chủ vận thụ thể FPRL1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào các ví dụ thử nghiệm, các ví dụ, và các ví dụ tham khảo. Nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong việc điều chế hợp chất (I) bao gồm hợp chất mới, và do đó, các ví dụ điều chế đối với các nguyên liệu ban đầu cũng sẽ được mô tả dưới dạng các ví dụ tham khảo. Sáng chế không chỉ giới hạn ở các hợp chất được mô tả trong các ví dụ sau, và có thể được biến đổi mà không vượt quá phạm vi của sáng chế.

Trong số các ký hiệu được sử dụng trong mỗi ví dụ tham khảo, mỗi ví dụ, và mỗi Bảng, Ref.No. là số ví dụ tham khảo, Ex.No. là số ví dụ, P.D. là dữ liệu hóa lý, Str. là công thức cấu trúc, và $^1\text{H-NMR}$ là phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton. CDCl_3 là clorofom-d, và DMSO-d_6 là dimetyl sulfoxit- d_6 . MS(ESI+) là dữ liệu phổ khối được đo bằng cách ion hóa phun điện tử. Sự quay quang học là chuyển động quay quang học cụ thể, được đo trong dung môi đã định ở nồng độ và nhiệt độ đã định bằng cách sử dụng natri vạch D làm nguồn sáng.

Đường nét liền và đường nét đứt hình nêm trong công thức cấu trúc là cấu hình tương đối ở chất hoạt quang, mà không phải là cấu hình tuyệt đối. Đường nét liền và đường nét đứt đậm là cấu hình tương đối ở raxemat và chất hoạt quang thu được bằng cách phân giải raxemat. Nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng "*" là nguyên tử cacbon không đối xứng. Liên kết đường gợn sóng của nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng "*" là sự có mặt của raxemat.

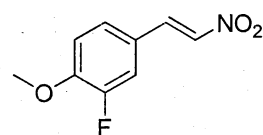
Cả R^* và S^* trong tên của hợp chất là cấu hình không gian tương đối về nguyên tử cacbon không đối xứng.

Khi cả phần tử thế và nguyên tử hydro được liên kết với mỗi trong số hai vị trí của vòng pyrrolidin trong công thức cấu trúc, thì cấu hình tương đối của các phần tử thế này được biểu diễn dưới dạng cis hoặc trans, và cis hoặc trans đôi khi được kèm theo bởi dấu nối và tên của hợp chất.

Khi vòng pyrrolidin được coi là mặt phẳng, thì cis có nghĩa là hai phần tử thế liền kề nằm ở cùng một mặt, và trans có nghĩa là hai phần tử thế liền kề nằm trên các mặt đối diện tương ứng.

Để biểu diễn các chất đồng phân quanh liên kết đôi và liên kết đôi của imin trong tên của hợp chất, chất đồng phân cis được biểu diễn dưới dạng "Z," và chất đồng phân trans được biểu diễn dưới dạng "E."

Ví dụ tham khảo 1-1



(E)-2-flo-1-metoxi-4-(2-nitrovinyl)benzen

3-flo-4-metoxibenzaldehyt (500 mg) được hòa tan trong 2-hydroxyetylamonni format (1,7 g) dưới môi trường khí argon, và nitrometan (175 μ L) được bổ sung vào để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 9 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và chất rắn kết tủa được gom lại bằng cách lọc, và rửa bằng nước. Chất rắn thu được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (607 mg).

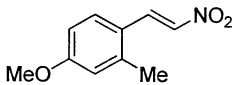
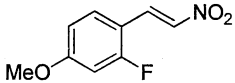
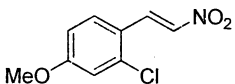
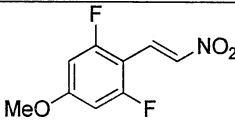
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,96 (3H, s), 7,01 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,27-7,32 (2H, m), 7,48 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 13,3$ Hz).

Các hợp chất ví dụ tham khảo 1-2 đến 1-27 sau được điều chế bằng cách sử dụng mỗi aldehyt thơm tương ứng theo phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 1-1.

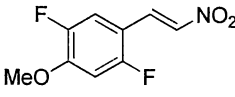
Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 1 đến

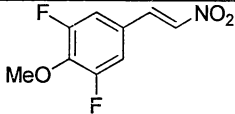
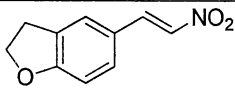
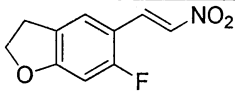
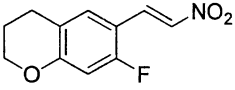
5.

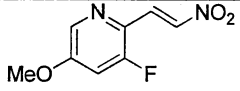
Bảng 1

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-2		(E)-4-methoxy-2-metyl-1-(2-nitrovinyl)benzen	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,47 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,77-6,81 (2H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 8,27 (1H, d, $J = 13,4$ Hz).
1-3		(E)-2-flo-4-methoxy-1-(2-nitrovinyl)benzen	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,87 (3H, s), 6,71 (1H, dd, $J = 12,1, 2,4$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 13,9$ Hz).
1-4		(E)-2-clo-4-methoxy-1-(2-nitrovinyl)benzen	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,87 (3H, s), 6,87 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 13,9$ Hz).
1-5		(E)-1,3-diflo-5-methoxy-2-(2-nitrovinyl)benzen	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,87 (3H, s), 6,54-6,59 (2H, m), 7,77 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 13,4$ Hz).

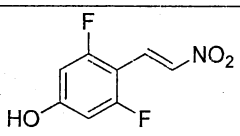
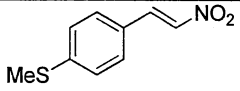
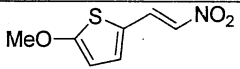
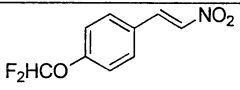
Bảng 2

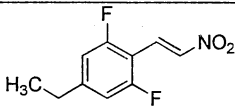
Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-6		(E)-1,4-diflo-2-methoxy-5-(2-nitrovinyl)benzen	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,95 (3H, s), 6,79 (1H, dd, $J = 11,0, 6,7$ Hz), 7,21 (1H, dd, J

			= 11,0, 6,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 13,4 Hz).
1-7		(E)-1,3-difluoro-2-methoxy-5-(2-nitrovinyl)benzen	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4,10 (3H, t, J = 1,8 Hz), 7,07-7,15 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 13,4 Hz).
1-8		(E)-5-(2-nitrovinyl)-2,3-dihydrobenzofuran	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,26 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,67 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,3 Hz) 7,35 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,97 (1H, d, J = 13,4 Hz).
1-9		(E)-6-fluoro-5-(2-nitrovinyl)-2,3-dihydrobenzofuran	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,23 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,72 (2H, t, J = 8,9 Hz), 6,60 (1H, d, J = 11,6 Hz) 7,30 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 13,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 13,4 Hz).
1-10		(E)-6-fluoro-5-(2-nitrovinyl)croman	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,00-2,05 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,24 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 11,6 Hz) 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,97 (1H, d, J = 13,4 Hz).

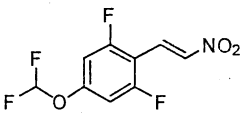
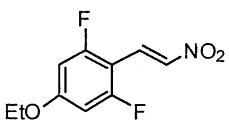
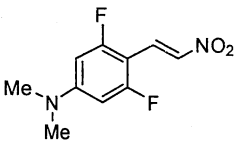
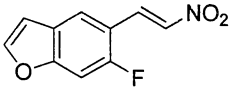
1-11		(E)-3-fluoro-5-methoxy-2-(2-nitrovinyl)pyridin	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,93 (3H, s), 6,98 (1H, dd, $J = 11,0, 2,4$ Hz) 7,93 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).
------	---	--	--

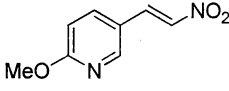
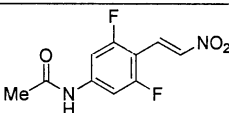
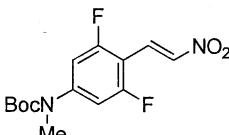
Bảng 3

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-12		(E)-3,5-difluoro-4-(2-nitrovinyl)phenol	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6,49-6,55 (2H, m), 7,76 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 14,1$ Hz).
1-13		(E)-metyl(4-(2-nitrovinyl)phenyl)sulfan	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,53 (3H, s), 7,27 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 13,3$ Hz).
1-14		(E)-2-metoxi-5-(2-nitrovinyl)thiophen	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,98 (3H, s), 6,27 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 13,3$ Hz).
1-15		(E)-1-(difluoromethoxy)-4-(2-nitrovinyl)benzen	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6,59 (1H, t, $J = 73,0$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,53-7,59 (3H, m), 7,99 (1H, d, $J = 13,3$ Hz).

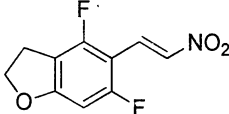
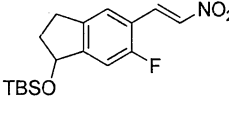
1-16		(E)-5-ethyl-1,3-difluoro-2-(2-nitrovinyl)benzen	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,69 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 13,4$ Hz).
------	---	---	--

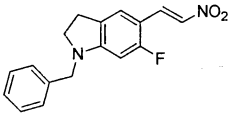
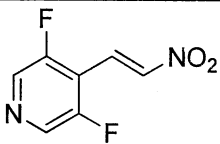
Bảng 4

Ref.No.	Str.	Tên hóa học	P.D
1-17		(E)-5-(difluoromethoxy)-1,3-difluoro-2-(2-nitrovinyl)benzen	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6,60 (1H, t, $J = 71,5$ Hz), 6,82–6,87 (2H, m), 7,81 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 13,9$ Hz).
1-18		(E)-5-ethoxy-1,3-difluoro-2-(2-nitrovinyl)benzen	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,45 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,07 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,54 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 13,8$ Hz).
1-19		(E)-3,5-difluoro-N,N-dimethyl-4-(2-nitrovinyl)anilin	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,06 (6H, s), 6,22 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 13,4$ Hz).
1-20		(E)-6-flo-5-(2-nitrovinyl)benzofuran	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6,81-6,82 (1H, m), 7,35 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 7,69-7,79 (3H, m), 8,17 (1H, d, $J = 14,1$ Hz).

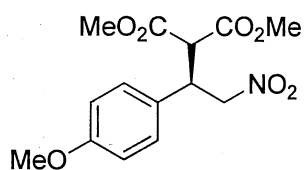
1-21		(E)-2-methoxy-5-(2-nitrovinyl)pyridin	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4,00 (3H, s), 6,83 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).
1-22		(E)-N-(3,5-difluoro-4-(2-nitrovinyl)phenyl)acetamide	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,22 (3H, s), 7,30 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,42 (1H, brs), 7,79 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 13,8$ Hz),
1-23		T-butyl ester of (E)-[3,5-difluoro-4-(2-nitrovinyl)phenyl](methyl)carbamate	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,53 (9H, s), 3,31 (3H, s), 7,09 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 14,1$ Hz).

Bảng 5

Ref.No.	Str.	Tên hóa học	P.D
1-24		(E)-4,6-difluoro-5-(2-nitrovinyl)-2,3-dihydrobenzofuran	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,29 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 4,76 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 6,48 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 14,1$ Hz).
1-25		(E)-tert-butyl[(6-fluoro-5-(2-nitrovinyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl]carbamate	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,16 (3H, s), 0,19 (3H, s), 0,95 (9H, s), 1,92-2,05 (1H, m), 2,45-2,52 (1H, m), 2,72-2,80 (1H, m), 2,96 (1H, dd, J

		yl]oxy}dimethylsilan	= 15,6, 6,4 Hz), 5,22 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,70 (1H, d, J = 14,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 14,1 Hz).
1-26		(E)-1-benzyl-6-fluoro-5-(2-nitrovinyl)indolin	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,04 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,61 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,38 (2H, s), 6,16 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,09 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,25–7,38 (5H, m), 7,55 (1H, d, J = 13,9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 13,9 Hz).
1-27		(E)-3,5-difluoro-4-(2-nitrovinyl)pyridin	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (1H, d, J = 14,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 14,1 Hz), 8,52 (2H, s).

Ví dụ tham khảo 2-1



Dimethyl este của axit (-)-(R*)-2-[1-(4-metoxypheyl)-2-nitroetyl]malonic

Dimethyl este của axit malonic (0,36 ml) và niken(II) bis[(S,S)-N,N'-dibenzylxyclohexan-1,2-diamin]bromua (68 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa (E)-1-metoxi-4-(2-nitrovinyl)benzen (500 mg) trong toluen (2,8 ml) dưới môi trường khí argon, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất lỏng không màu (865 mg).

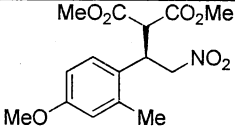
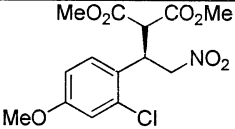
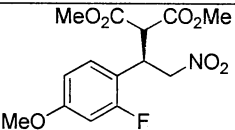
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,57 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,83 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 4,83 (1H, dd, $J = 12,7, 9,1$ Hz), 4,89 (1H, dd, $J = 12,7, 5,1$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

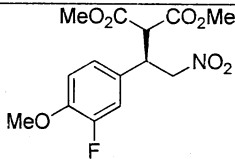
$[\alpha]_{\text{D}25} = -20$ (c 0,26, EtOH)

Các hợp chất ví dụ tham khảo 2-2 đến 2-28 sau được điều chế bằng cách sử dụng nitrostyren tương ứng theo phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 2-1.

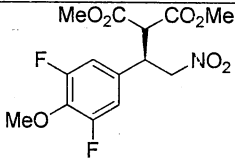
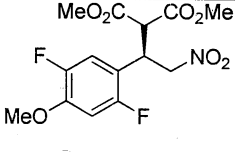
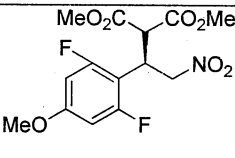
Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 6 đến 12.

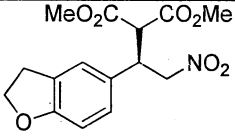
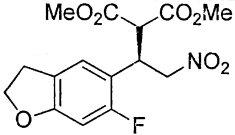
Bảng 6

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
2-2		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-nitroethyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,40 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (1H, $J = 9,1$ Hz), 4,47-4,53 (1H, m), 4,78-4,89 (2H, m), 6,69-6,72 (2H, m), 7,02-7,05 (1H, m).
2-3		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,64 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,08 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 4,64-4,70 (1H, m), 4,92 (1H, dd, $J = 13,4, 4,3$ Hz), 5,07 (1H, dd, $J = 13,4, 8,6$ Hz), 6,77 (1H, dd, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,6$ Hz).
2-4		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,57 (3H, s), 3,77 (6H, s), 3,96 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 4,36

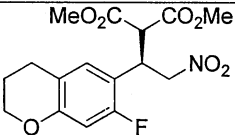
		metoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic	(1H, q, J = 9,7 Hz), 4,89 (2H, d, J = 6,7 Hz), 6,59- 6,64 (2H, m), 7,11 (1H, t, J = 8,8 Hz).
2-5		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(3-flo-4-metoxypheyl)-2-nitroetyl]malonic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,61 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,86 (3H, s), 4,14-4,20 (1H, m), 4,79- 4,91 (2H, m), 6,87-6,99 (3H. m).

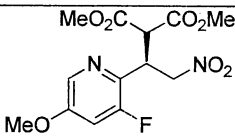
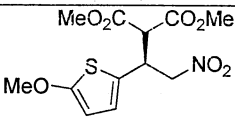
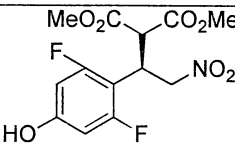
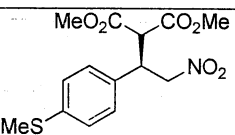
Bảng 7

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
2-6		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(3,5-diflo-4-metoxypheyl)-2-nitroetyl]malonic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,65 (3H, s), 3,76-3,79 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,14-4,19 (1H, m), 4,79-4,91 (2H, m), 6,77-6,84 (2H, m).
2-7		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(2,5-diflo-4-metoxypheyl)-2-nitroetyl]malonic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,61 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,30-4,37 (1H, m), 4,83-4,91 (2H, m), 6,69 (1H, dd, J = 11,0, 7,3 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 11,0, 7,3 Hz).
2-8		Dimetyl este của axit (-)-(R*)-2-[1-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-nitroetyl]malonic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,57 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,63-4,70 (1H, m), 4,81 (1H, dd, J = 13,1, 10,1 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 13,1,

			4,7 Hz), 6,41- 6,47 (2H, m). [α]D24= -25 (c 0,11, EtOH)
2-9		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-nitroethyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,17 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,59 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,14-4,20 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4,78-4,90 (2H, m), 6,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,05 (1H, s).
2-10		Dimetyl este của axit (-)-(R*)-2-[1-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-nitroethyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,13 (2H, t, J = 8,9 Hz), 3,58 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,29-4,35 (1H, m), 4,59 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,48 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,3 Hz). [α]D26= -20 (c 0,31, EtOH)

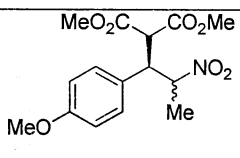
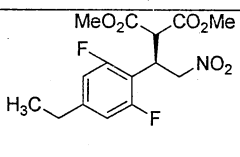
Bảng 8

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
2-11		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(7-flocroman-6-yl)-2-nitroethyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,92-1,98 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,58 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,14 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4,30 (1H, q, J = 7,3 Hz), 4,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,48 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,84

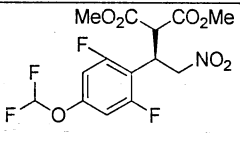
			(1H, d, J = 8,6 Hz).
2-12		Dimetyl este của axit (S*)-2-[1-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,66 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,62-4,67 (1H, m), 4,89 (1H, dd, J = 14,1, 4,3 Hz), 5,09 (1H, dd, J = 14,1, 9,5 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 11,0, 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz).
2-13		Dimetyl este của axit (S*)-2-[1-(5-metoxythiophen-2-yl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,70 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,31-4,36 (1H, m), 4,81-4,89 (2H, m), 5,98 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 4,2 Hz).
2-14		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,58 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,92 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,62-4,69 (1H, m), 4,80 (1H, dd, J = 12,8, 10,4 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 12,8, 4,9 Hz), 5,79 (1H, brs), 6,35-6,41 (2H, m).
2-15		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(4-(metylthio)phenyl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,45 (3H, s), 3,59 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,17-4,23 (1H, m), 4,81-4,92 (2H, m), 7,14 (2H,

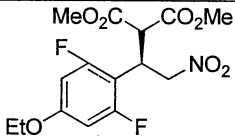
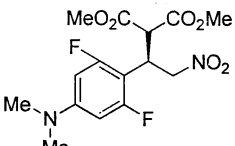
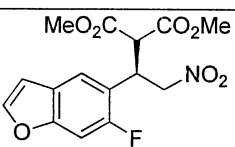
			d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz).
--	--	--	---

Bảng 9

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
2-16		Dimetyl este của axit 2-[(1R*)-1-(4-metoxypheyl)-2-nitropropyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,35 (0,6H, d, J = 6,7 Hz), 1,42 (2,4H, d, J = 6,7 Hz), 3,40-3,52 (6H, m), 3,72-4,41 (5H, m), 5,01-5,15 (1H, m), 6,80-7,40 (4H, m).
2-17		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(4-etyl-2,6-diflophenyl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,60 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,55 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,68-4,75 (1H, m), 4,84 (1H, dd, J = 13,4, 9,8 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 13,4, 4,9 Hz), 6,73 (2H, dd, J = 14,1, 4,3 Hz).

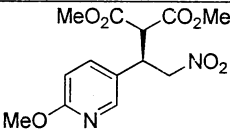
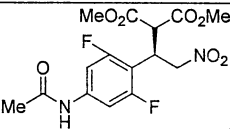
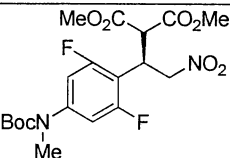
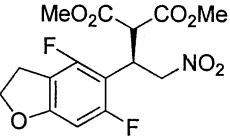
Bảng 10

Ref.No.	Str.	Tên hóa học	P.D
2-18		Dimetyl este của axit (R*)-2-{1-[4-(diflometoxy)-2,6-diflophenyl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,58 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,71 (1H, dt, J = 10,3, 4,2 Hz), 4,82 (1H, dd, J = 13,3, 10,3 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 13,3, 4,2 Hz), 6,50 (1H, t, J =

			72,6 Hz), 6,69–6,74 (2H, m).
2-19		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(4-etoxy-2,6-diflophenyl)-2-nitroetyl]malonic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,57 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,92 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,96 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,66 (1H, td, J = 10,2, 4,8 Hz), 4,81 (1H, dd, J = 13,0, 10,2 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 13,0, 4,8 Hz), 6,39-6,45 (2H, m).
2-20		Dimetyl este của axit (R*)-2-{1-[4-(dimetylamino)-2,6-diflophenyl)-2-nitroetyl]malonic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 2,92 (6H, s), 3,57 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,92 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,62 (1H, td, J = 10,4, 5,1 Hz), 4,80 (1H, t, J = 11,3 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 12,8, 4,9 Hz), 6,13 (2H, d, J = 12,8 Hz).
2-21		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(6-flobenzofuran-5-yl)-2-nitroetyl]malonic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,54 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,06 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,49-4,55 (1H, m), 4,95 (1H, dd, J = 13,2, 5,2 Hz), 4,99 (1H, dd, J = 13,2, 8,9 Hz), 6,71-6,72 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Bảng 11

Ref.No.	Str.	Tên hóa học	P.D
---------	------	-------------	-----

2-22		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,62 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,83 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,91 (3H, s), 4,17-4,23 (1H, m), 4,80-4,93 (2H, m), 6,71 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).
2-23		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(4-axetamit-2,6-diflophenyl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,18 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,94 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 4,66-4,73 (1H, m), 4,82 (1H, dd, $J = 13,1, 10,1$ Hz), 4,92 (1H, dd, $J = 13,1, 4,9$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 10,2$ Hz), 7,25 (1H, brs),
2-24		Dimetyl este của axit (R*)-2-(1-{4-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-2,6-diflophenyl}-2-nitroethyl)malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,48 (9H, s), 3,23 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,94 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 4,67-4,75 (1H, m), 4,83 (1H, dd, $J = 13,4, 9,8$ Hz), 4,93 (1H, dd, $J = 13,4, 4,9$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 10,4$ Hz).
2-25		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(4,6-diflo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,20 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,58 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,92 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,62-4,69 (3H, m), 4,80 (1H, dd, $J = 12,8, 9,8$ Hz), 4,90 (1H, dd, $J = 12,8, 4,9$ Hz), 6,34 (1H, d,

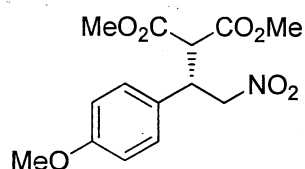
			J = 9,8 Hz).
--	--	--	--------------

Bảng 12

Ref.No.	Str.	Tên hóa học	P.D
2-26		Dimetyl este của axit 2-((1R*)-1-{1-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy}-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-nitroethylmalonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,14 (3H, s), 0,16 (3H, s), 0,94 (9H, d, J = 1,2 Hz), 1,85-1,95 (1H, m), 2,39-2,46 (1H, m), 2,64-2,72 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,50 (1.5H, s), 3,60 (1.5H, s), 3,76 (1.5H, s), 3,77 (1.5H, s), 3,98 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,36-4,45 (1H, m), 4,87-4,97 (2H, m), 5,15-5,19 (1H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,01-7,04 (1H, m).
2-27		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(1-benzyl-6-fluoroindolin-5-yl)-2-nitroethyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,89 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,37 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,60 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,20 (2H, s), 4,28 (1H, dt, J = 9,7, 7,3 Hz), 4,85 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,11 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,28-7,36 (5H, m).
2-28		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(3,5-difluoropyridin-4-yl)-2-nitroethyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,60 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,76 (1H, td, J = 9,9, 4,5 Hz), 4,88 (1H, dd, J = 13,8, 10,1 Hz),

			4,97 (1H, dd, J = 13,8, 4,6 Hz), 8,36 (2H, s).
--	--	--	--

Ví dụ tham khảo 3-1



Dimetyl este của axit (+)-(S*)-2-[1-(4-metoxypheyl)-2-nitroetyl]malonic

Niken(II) bis[(R,R)-N,N'-dibenzylxyclohexan-1,2-diamin]bromua được sử dụng làm chất xúc tác thay cho niken(II) bis[(S,S)-N,N'-dibenzylxyclohexan-1,2-diamin]bromua, và phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 2-1 được thực hiện để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3,57 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 4,83 (1H, dd, J = 12,7, 9,1 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 12,7, 5,1 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,1 Hz).

[α]_D²⁵ = +14 (c 0,26, EtOH)

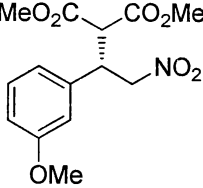
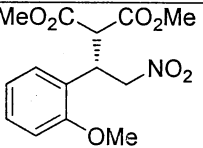
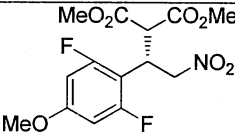
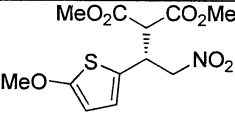
Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 3-1 được thực hiện bằng cách sử dụng nitrostyren tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ tham khảo 3-2 đến 3-8 sau.

Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 13 đến

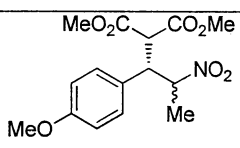
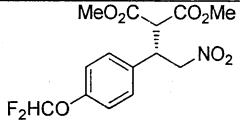
14.

Bảng 13

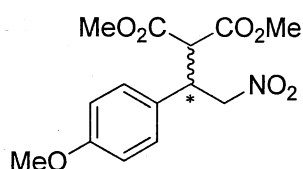
Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
3-2		Dimetyl este của axit (S*)-2-(2-nitro-1-phenylethyl]malonic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,57 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,22-4,28 (1H, m), 4,85-4,95 (2H, m), 7,22-7,35 (5H, m).

3-3		Dimetyl este của axit (S*)-2-[1-(3-methoxyphenyl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,60 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,86 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,18-4,25 (1H, m), 4,84-4,94 (2H, m), 6,75-6,83 (3H, m), 7,23 (1H, t, $J = 7,9$ Hz).
3-4		Dimetyl este của axit (S*)-2-[1-(2-methoxyphenyl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,49 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,16 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 4,34-4,41 (1H, m), 4,86 (1H, dd, $J = 13,0, 4,8$ Hz), 5,01 (1H, dd, $J = 13,0, 9,6$ Hz), 6,84-6,88 (2H, m), 7,12 (1H, dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz), 7,21-7,26 (1H, m).
3-5		Dimetyl este của axit (+)-(S*)-2-[1-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,57 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,93 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 4,63-4,70 (1H, m), 4,81 (1H, dd, $J = 13,1, 10,1$ Hz), 4,91 (1H, dd, $J = 13,1, 4,7$ Hz), 6,41- 6,47 (2H, m). [α]D24= +15 (c 0,07, EtOH)
3-6		Dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,70 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,86 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 4,31-4,36 (1H, m), 4,81-4,89 (2H, m), 5,98 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 4,2$ Hz).

Bảng 14

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
3-7		Dimetyl este của axit 2-[(1S*)-1-(4-metoxypheyl)-2-nitropropyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,35 (0,6H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,42 (2,4H, d, $J = 6,7$ Hz), 3,40-3,52 (6H, m), 3,72-4,41 (5H, m), 5,01-5,15 (1H, m), 6,80-7,40 (4H, m).
3-8		Dimetyl este của axit (S*)-2-[1-(4-diflometoxy)phenyl]-2-nitroetyl]malonic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,59 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,83 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,22-4,28 (1H, m), 4,82-4,94 (2H, m), 6,49 (1H, t, $J = 73,6$ Hz), 7,08 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

Ví dụ tham khảo 4-1

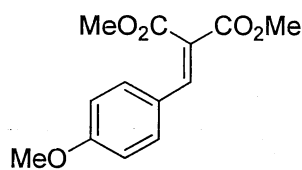


Dimetyl este của axit (±)-2-[1-(4-metoxypheyl)-2-nitroetyl]malonic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 2-1 được thực hiện bằng cách sử dụng (±)-niken(II) bis[N,N'-dibenzylxyclohexan-1,2-diamin]bromua làm chất xúc tác thay cho niken(II) bis[(S,S)-N,N'-dibenzylxyclohexan-1,2-diamin]bromua để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,57 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,83 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 4,83 (1H, dd, $J = 12,7, 9,1$ Hz), 4,89 (1H, dd, $J = 12,7, 5,1$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

Ví dụ tham khảo 5-1

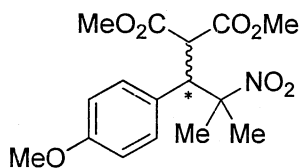


Dimethyl este của axit 2-(4-metoxymethyliden)malonic

Piperidin (0,4 ml) và axit axetic (0,47 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa p-anisaldehyt (5,0 ml) và dimethyl este của axit malonic (4,7 ml) trong benzen (0,9 ml) dưới môi trường khí agon, để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu bằng thiết bị Dean-Stark trong 3 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được rửa liên tiếp bằng 1 mol/l axit clohydric, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (9,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,83 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,71 (s, 1H).

Ví dụ tham khảo 6-1



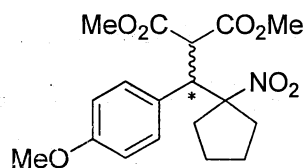
Dimethyl este của axit (±)-2-[1-(4-metoxymethyl)-2-metyl-2-nitropropyl]malonic

2-Nitropropan (0,14 ml) và kali florua được đổ trên nhôm oxit ($\text{KF/Al}_2\text{O}_3$) (400 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa dimethyl este của axit 2-(4-metoxymethyliden)malonic (250 mg) trong dimethyl sulfoxit (0,8 ml) dưới môi trường khí agon, để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Diethyl ete được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc, và dung dịch này được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan.

Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (298 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,43 (3H, s), 1,64 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,81 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

Ví dụ tham khảo 6-2

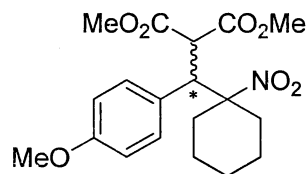


Dimethyl este của axit ($\pm$)-2-[(4-metoxyphenyl)-(1-nitroxyclopentyl)metyl]malonic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 6-1 được thực hiện bằng cách sử dụng nitroxyclopentan thay cho 2-nitropropan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,43-1,86 (6H, m), 2,33-2,42 (1H, m), 2,45-2,53 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,14 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 6,80 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

Ví dụ tham khảo 6-3

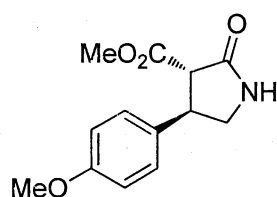


Dimethyl este của axit ($\pm$)-2-[(4-metoxyphenyl)-(1-nitroxyclohexyl)metyl]malonic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 6-1 được thực hiện bằng cách sử dụng nitroxyclohexan thay cho 2-nitropropan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,10-1,17 (2H, m), 1,22-1,68 (6H, m), 2,35-2,44 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,94 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 4,32 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 6,79 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,02 (2H, brd, $J = 7,9$ Hz).

Ví dụ tham khảo 7-1



Metyl este của axit $(-)-(3S^*,4R^*)$ -4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic

Niken(II) clorua hexahydrat (1,3 g) được bổ sung vào dung dịch chứa dimetyl este của axit (R^*) -2-[1-(4-metoxypheyl)-2-nitroetyl]malonic (1,7 g) trong metanol (110 ml) dưới môi trường khí agon, để tạo ra dung dịch phản ứng. Natri bohryua (1,03 g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng này theo một vài liều đồng thời làm lạnh bằng nước đá, và dung dịch phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và phần chiết được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô được rửa bằng etanol-diisopropyl ete, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (840 mg).

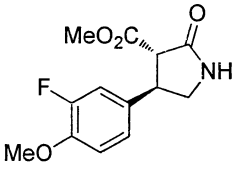
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,40 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 3,53 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,08 (1H, q, $J = 8,9$ Hz), 5,85 (1H, brs), 6,88 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

$[\alpha]_{\text{D}25} = -96$ (c 0,19, EtOH)

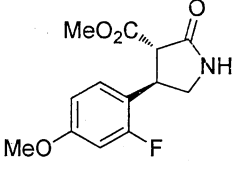
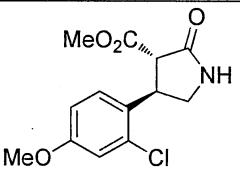
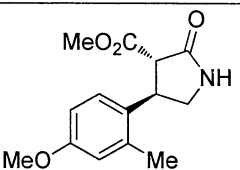
Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 7-1 được thực hiện bằng cách sử dụng chất nitro tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ tham khảo 7-2 đến 7-42 sau. Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 15 đến 25.

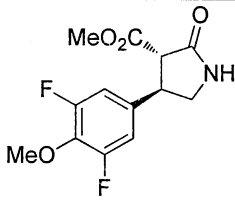
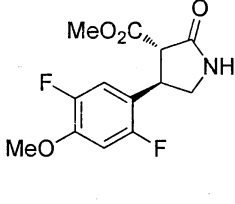
Bảng 15

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
--------	------	-------------	------

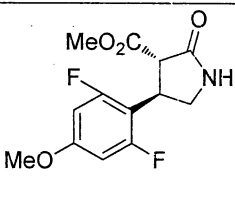
7-2		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(3- flo-4- metoxyphenyl)-2- oxopyrrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,38 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,50 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,06 (1H, q, J = 8,8 Hz), 5,94 (1H, brs), 6,90-7,01 (3H, m).
-----	---	--	---

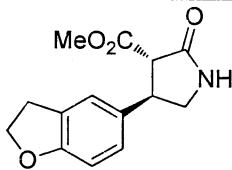
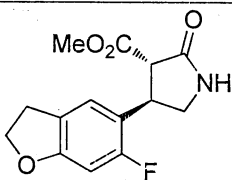
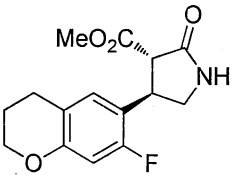
Bảng 16

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-3		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(2- flo-4- metoxyphenyl)-2- oxopyrrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,44 (1H, dd, J = 9,7, 7,9 Hz), 3,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,75- 3,79 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s) 4,22 (1H, q, J = 8,9 Hz), 6,15 (1H, s), 6,62- 6,68 (2H, m), 7,15 (1H, t, J = 8,5 Hz).
7-4		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(2- clo-4- metoxyphenyl)-2- oxopyrrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,35-3,41 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,79 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,89 (1H, t, J = 8,6 Hz), 4,47 (1H, q, J = 7,9 Hz), 5,70 (1H, brs), 6,82 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,20 (2H, t, J = 8,6 Hz).
7-5		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(4- metoxy-2-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 2,36 (3H, s), 3,29-3,36 (1H, m), 3,57 (1H, d, J = 9,1

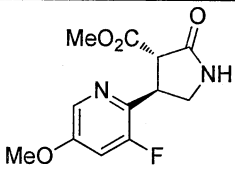
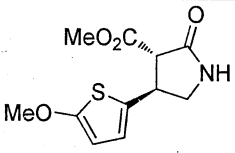
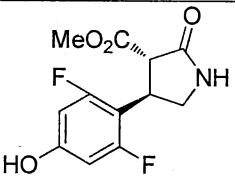
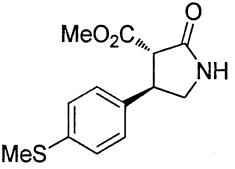
		methylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,31 (1H, q, J = 8,4 Hz), 6,09 (1H, brs), 6,73 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,5, 3,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz).
7-6		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(3,5-diflo-4-metoxi-phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,37 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,47 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,77-3,81 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,98 (3H, s) 4,05 (1H, q, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, brs), 6,78-6,85 (2H, m).
7-7		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(2,5-diflo-4-metoxi-phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,42 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,75-3,81 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,87 (3H, s) 4,20 (1H, q, J = 8,9 Hz), 6,14 (1H, brs) 6,71 (1H, dd, J = 11,0, 7,3 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 11,0, 7,3 Hz).

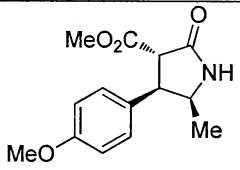
Bảng 17

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-8		Metyl este của axit (-)-(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxi-phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,51 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,64-3,70 (1H, m), 3,78 (6H, s), 3,78-3,81 (1H, m), 4,46 (1H, q, J = 9,4 Hz), 6,24 (1H, brs), 6,43-6,50 (2H, m).

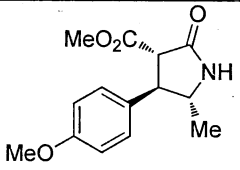
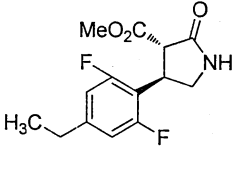
			$[\alpha]_{D23} = -120$ (c 0,11, EtOH)
7-9		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,20 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 3,38 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 3,53 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,77 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 3,78 (3H, s) 4,06 (1H, q, $J = 9,0$ Hz), 4,57 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 5,94 (1H, brs), 6,74 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,09 (1H, s).
7-10		Metyl este của axit (-)-(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,15 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 3,41 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,66 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,74-3,79 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,19 (1H, q, $J = 8,6$ Hz), 4,61 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 5,68 (1H, brs), 6,52 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 7,9$ Hz). $[\alpha]_{D26} = -121$ (c 0,20, EtOH)
7-11		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(7-flocroman-6-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,94-2,01 (2H, m), 2,71 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,42 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 3,67 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,73-3,78 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,11-4,17 (3H, m), 5,68 (1H, brs), 6,52 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

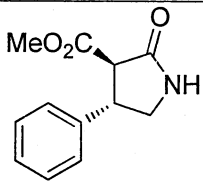
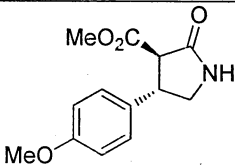
Bảng 18

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-12		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(3- flo-5- metoxypyridin-2- yl)-2-oxopyrrolidin- 3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,53 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,77- 3,81 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,04 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,52 (1H, q, J = 8,8 Hz), 5,72 (1H, brs), 6,94 (1H, dd, J = 11,0, 2,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz).
7-13		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(5- metoxythiophen-2- yl)-2-oxopyrrolidin- 3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,41 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,49 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,75- 3,79 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,22 (1H, q, J = 9,1 Hz), 5,78 (1H, brs), 6,01 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,54 (1H, d, J = 4,2 Hz).
7-14		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(2,6- diflo-4- hydroxyphenyl)-2- oxopyrrolidin-3- carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,25 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,52- 3,59 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,12 (1H, q, J = 9,6 Hz), 6,43- 6,49 (2H, m), 8,27 (1H, s), 10,41 (1H, brs).
7-15		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(4- metylthiophenyl)- 2-oxopyrrolidin-3- carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,48 (3H, s), 3,41 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,54 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,78 (3H, s), 3,80 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,10 (1H, q, J =

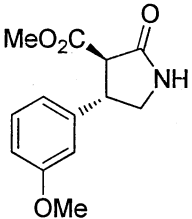
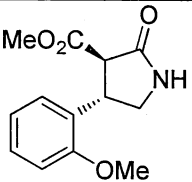
			8,9 Hz), 5,92 (1H, brs), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz).
7-16		Metyl este của axit (3S*,4R*,5S*)-4-(4-metoxypheyl)-5-metyl-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 0,67 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,60 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,21 (1H, s).

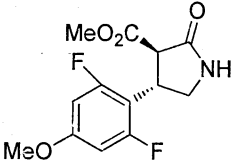
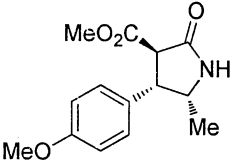
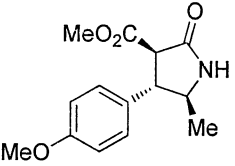
Bảng 19

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-17		Metyl este của axit (3S*,4R*,5R*)-4-(4-metoxypheyl)-5-metyl-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1,27 (3H, d, J = 6,1 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 10,9, 8,5 Hz), 3,63 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,68-3,73 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,65 (1H, s), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,1 Hz).
7-18		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(4-etyl-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,53 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,68 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,78 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,52 (1H, q, J = 9,8 Hz), 6,03 (1H, brs), 6,75 (2H, dd, J = 12,2, 3,1

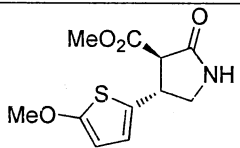
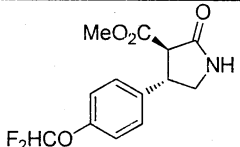
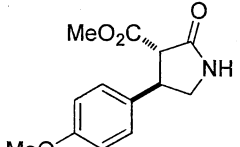
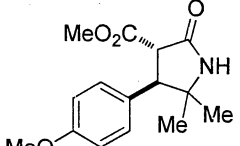
			Hz).
7-19		Metyl este của axit (3R*,4S*)-2-oxo- 4-phenylpyrrolidin- 3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,44 (1H, dd, J = 9,7, 8,5 Hz), 3,59 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (3H, s), 3,80-3,85 (1H, m), 4,14 (1H, q, J = 8,9 Hz), 5,82 (1H, brs), 7,25-7,38 (5H, m).
7-20		Metyl este của axit (+)-(3R*,4S*)-4- (4-methoxyphenyl)- 2-oxopyrrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,40 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,53 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,76- 3,81 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,08 (1H, q, J = 8,9 Hz), 5,85 (1H, brs), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz). [α] _D 25 = +89 (c 0,16, EtOH)

Bảng 20

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-21		Metyl este của axit (3R*,4S*)-4-(3- methoxyphenyl)-2- oxopyrrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,43 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,59 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (3H, s), 3,79-3,84 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,05-4,15 (1H, m), 6,05-6,25 (1H, br), 6,76-6,86 (3H, m), 7,27 (1H, t, J = 8,0 Hz).
7-22		Metyl este của axit (3R*,4S*)-4-(2- methoxyphenyl)-2-	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,49 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,73 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,77 (3H,

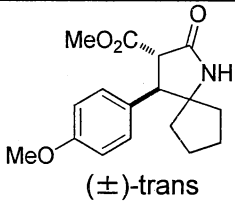
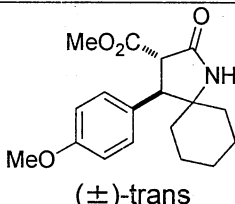
		oxopyrolidin-3-carboxylic	s), 3,83 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,26 (1H, q, J = 8,5, Hz), 5,85 (1H, brs), 6,89-6,95 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 7,3, 1,8 Hz), 7,27-7,30 (1H, m).
7-23		Metyl este của axit (+)-(3R*,4S*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,51 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,64-3,70 (1H, m), 3,78 (6H, s), 3,78-3,81 (1H, m), 4,46 (1H, q, J = 9,4 Hz), 6,24 (1H, brs), 6,43-6,50 (2H, m). [α]D24= +105 (c 0,09, EtOH)
7-24		Metyl este của axit (3R*,4S*,5R*)-4-(4-metoxypheyl)-5-metyl-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 0,67 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,60 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,21 (1H, s).
7-25		Metyl este của axit (3R*,4S*,5S*)-4-(4-metoxypheyl)-5-metyl-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,27 (3H, d, J = 6,1 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 10,9, 8,5 Hz), 3,63 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,68-3,73 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,65 (1H, s), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,1 Hz).

Bảng 21

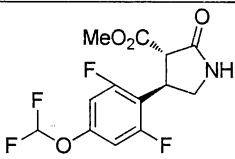
Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-26		Metyl este của axit (3R*,4R*)-4-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,41 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 3,49 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,75-3,79 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,86(3H, s), 4,22 (1H, q, $J = 9,1$ Hz), 5,78 (1H, s), 6,01 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 6,54 (1H, d, $J = 4,2$ Hz).
7-27		Metyl este của axit (3R*,4S*)-4-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,39-3,44 (1H, m), 3,54 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,80 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 4,12 (1H, q, $J = 8,8$ Hz), 5,98 (1H, brs), 6,50 (1H, t, $J = 73,6$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,22-7,26 (2H, m).
7-28		Metyl este của axit (±)-trans-4-[4-methoxyphenyl]-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,40 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 3,53 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,08 (1H, q, $J = 8,9$ Hz), 5,85 (1H, brs), 6,88 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).
7-29		Metyl este của axit (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (3H, s), 1,39 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,80 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 5,90

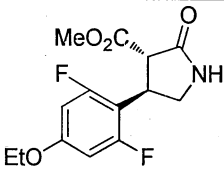
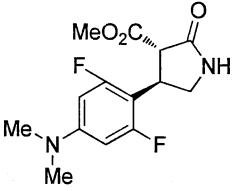
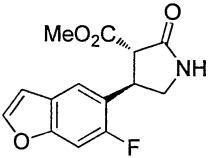
		carboxylic	(1H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz).
--	--	------------	--

Bảng 22

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-30	 (±)-trans	Metyl este của axit (±)-trans-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonan-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ1,21–1,67 (6H, m), 1,77–1,85 (1H, m), 1,88–1,95 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,97 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,01 (1H, brs), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17(2H, d, J = 8,6 Hz).
7-31	 (±)-trans	Metyl este của axit (±)-trans-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ0,78–0,89 (1H, m), 0,92–1,07 (1H, m), 1,16–1,34 (2H, m), 1,41–1,51 (2H, m), 1,52–1,80 (4H, m), 3,69 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,72 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,22 (1H, brs), 6,88 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,15(2H, d, J = 9,1 Hz).

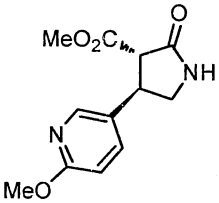
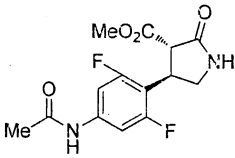
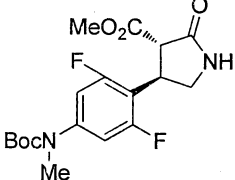
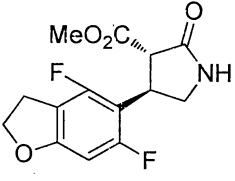
Bảng 23

Ref.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-32		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-[4-(diflometoxy)-2,6-	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,52 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,68–3,73 (1H, m), 3,79–3,82

		diflophenyl]-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	(4H, m), 4,49–4,56 (1H, m), 6,27 (1H, br), 6,51 (1H, t, J = 72,1 Hz), 6,72–6,78 (2H, m).
7-33		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(4-etoxy-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,67 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,78 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,98 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,42-4,49 (1H, m), 6,33 (1H, s), 6,42-6,48 (2H, m).
7-34		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-[4-(dimetylamino)-2,6-diflophenyl]-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,93 (6H, s), 3,50 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,64 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,77-3,80 (4H, m), 4,42 (1H, q, J = 9,6 Hz), 5,83 (1H, s), 6,18 (2H, d, J = 12,2 Hz).
7-35		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(6-flobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,50 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,78 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,79 (3H, s), 3,86 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,34-4,40 (1H, m), 6,04 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,5 Hz).

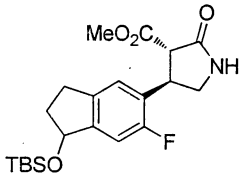
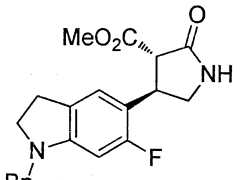
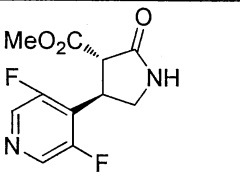
Bảng 24

Ref.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
---------	------	-------------	------

7-36		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,39 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,51 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,78-3,83 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,05-4,11 (1H, m), 6,23 (1H, brs), 6,76 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).
7-37		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(4-axetamit-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,19 (3H, s), 3,52 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,66-3,72 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,78-3,81 (1H, m), 4,50 (1H, q, $J = 9,4$ Hz), 5,88 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,32 (1H, s).
7-38		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-{4-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-2,6-diflophenyl}-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,49 (9H, s), 3,25 (3H, s), 3,53 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 3,66-3,72 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,82 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 4,52 (1H, q, $J = 9,4$ Hz), 5,99 (1H, brs), 6,92 (2H, d, $J = 10,4$ Hz).
7-39		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(4,6-diflo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,21 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,50 (1H, dd, $J = 11,6, 6,7$ Hz), 3,66 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 3,77-3,80 (4H, m), 4,46 (1H, q, $J = 9,4$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 8,6$

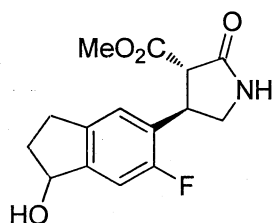
		carboxylic	Hz), 6,16 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 10,4 Hz).
--	--	------------	---

Bảng 25

Ref.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-40		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-{1-[(tert-butylidimethylsilyl)oxy]-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,14 (3H, s), 0,17 (3H, s), 0,94 (9H, s), 1,87-1,97 (1H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 2,67-2,75 (1H, m), 2,91 (1H, dd, J = 15,9, 6,7 Hz), 3,41-3,46 (1H, m), 3,68-3,72 (1H, m), 3,75-3,81 (4H, m), 4,22-4,29 (1H, m), 5,20 (1H, t, J = 7,0 Hz), 5,82 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 6,7 Hz).
7-41		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(1-benzyl-6-fluoroindolin-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,93 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,37-3,43 (3H, m), 3,65 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,70-3,75 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,11-4,19 (1H, m), 4,22 (2H, s), 5,81 (1H, br), 6,16 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,36 (5H, m).
7-42		Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(3,5-difluoropyridin-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,76-3,85 (5H, m), 4,60 (1H, q, J = 9,2 Hz), 5,91 (1H, s), 8,37

		carboxylic	(2H, s).
--	--	------------	----------

Ví dụ tham khảo 7-43

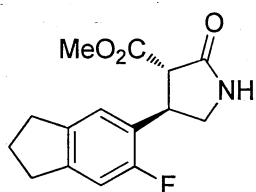


Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(6-flo-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic

Axit clohydric 1 mol/l (15 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl este của axit (3S*,4R*)-4-{1-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-6-flo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic (2,0 g) trong tetrahydrofuran (25 ml) dưới môi trường khí argon để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Dung dịch phản ứng này được chiết bằng etyl axetat, và phần chiết được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1 tiếp theo là 1 : 4), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất vô định hình không màu (1,37 g).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,80 (1H, dd, J = 7,3, 4,3 Hz), 1,92-2,01 (1H, m), 2,49-2,57 (1H, m), 2,73-2,81 (1H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 9,5, 2,1 Hz), 3,78-3,83 (4H, m), 4,27 (1H, q, J = 8,8 Hz), 5,21 (1H, q, J = 6,3 Hz), 5,87 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,13 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 7-44



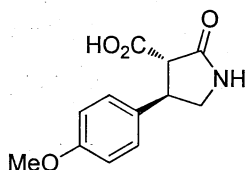
Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-

oxopyrolidin-3-carboxylic

Paladi 10% trên cacbon (100 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl este của axit (3S*,4R*)-4-(6-flo-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic (200 mg) trong metanol (5 ml) dưới môi trường khí agon để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường khí hydro trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua Xelit và rửa bằng ethyl axetat. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất vô định hình không màu (170 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,05-2,13 (2H, m), 2,83-2,89 (4H, m), 3,44 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 3,70 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,76-3,81 (4H, m), 4,25 (1H, q, $J = 8,8$ Hz), 5,67 (1H, s), 6,92 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 6,7$ Hz).

Ví dụ tham khảo 8-1



Axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

Dung dịch nước natri hydroxit 2 mol/l (0,52 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl este của axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic (130 mg) trong metanol (2,6 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Axit clohydric 1 mol/l được bổ sung vào dung dịch phản ứng này để làm cho dung dịch phản ứng axit (độ pH: 1), và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô được rửa bằng ethyl axetat-diisopropyl ete, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (112 mg).

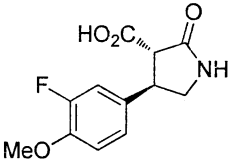
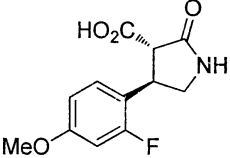
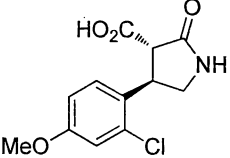
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,16 (1H, t, $J = 9,4$ Hz), 3,42 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 3,55 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 3,72 (3H, s), 3,79 (1H, q, $J = 9,5$ Hz), 6,88 (2H, d, J

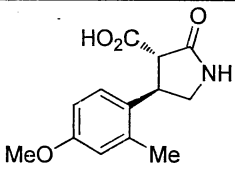
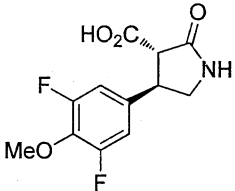
= 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (1H, s), 12,54 (1H, brs).

[α]_D27 = -68 (c 0,15, EtOH)

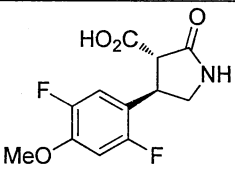
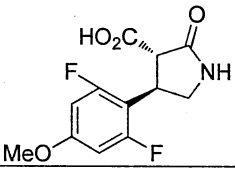
Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 8-1 được thực hiện bằng cách sử dụng este tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ tham khảo 8-2 đến 8-41 sau. Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 26 đến 35.

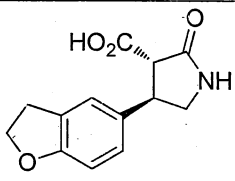
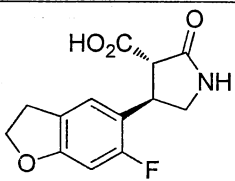
Bảng 26

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
8-2		Axit (3S*,4R*)-4-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,16 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,47 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,54 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,75-3,84 (1H, m), 3,80 (3H, s), 7,06-7,12 (2H, m), 7,24-7,28 (1H, m), 8,05 (1H, s), 12,65 (1H, brs).
8-3		Axit (3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,48 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,55 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,74 (3H, s), 4,00 (1H, q, J = 10,3), 6,75-6,83 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, s), 12,66 (1H, brs).
8-4		Axit (3S*,4R*)-4-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,11 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,54-3,61 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,20 (1H, q, J = 9,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz),

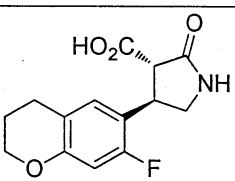
			7,02 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,10 (1H, s), 12,67 (1H, brs).
8-5		Axit (3S*,4R*)-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,28 (3H, s), 3,08 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,44 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,55 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,70 (3H, s), 3,97-4,04 (1H, m), 6,72-6,76 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,04 (1H, s), 12,61 (1H, brs).
8-6		Axit (3S*,4R*)-4-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,15 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,52-3,57 (2H, m), 3,83 (1H, q, J = 9,6 Hz), 3,88 (3H, s), 7,15-7,22 (2H, m), 8,08 (1H, s), 12,68 (1H, brs).

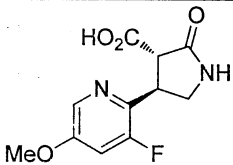
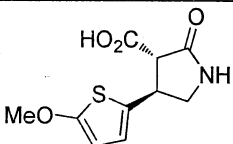
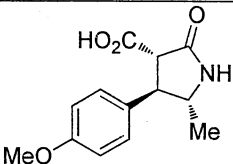
Bảng 27

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
8-7		Axit (3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,49-3,55 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,02 (1H, q, J = 9,5 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 12,2, 7,3 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 12,2, 7,3 Hz), 8,11 (1H, s), 12,67 (1H, brs).
8-8		Axit (-)-(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25 (1H, t, J = 9,2 Hz),

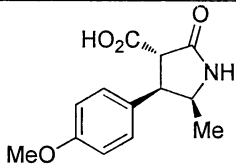
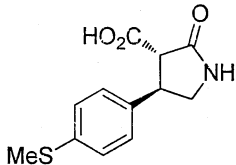
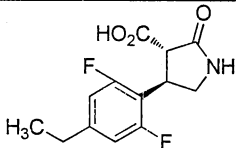
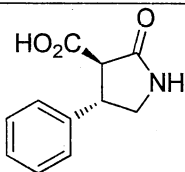
		metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	3,43 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,76 (3H, s), 4,14 (1H, q, J = 9,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 8,20 (1H, s), 12,77 (1H, brs). [α] _D 23= -121 (c 0,10, EtOH)
8-9		Axit (3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,10-3,17 (3H, m), 3,41 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,53 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,77 (1H, q, J = 9,6 Hz), 4,48 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, s), 8,03 (1H, s), 12,62 (1H, brs).
8-10		Axit (-)-(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,09-3,19 (3H, m), 3,46 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,52 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,94-4,03 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,09 (1H, s), 12,65 (1H, brs). [α] _D 27= -114 (c 0,30, EtOH)

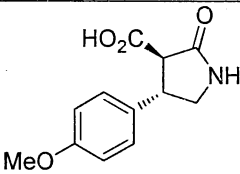
Bảng 28

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
8-11		Axit (3S*,4R*)-4-(7-flocroman-6-yl)-2-oxopyrolidin-3-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,84-1,90 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,16 (1H,

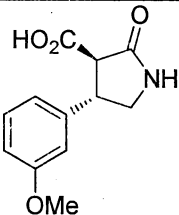
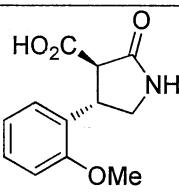
		carboxylic	t, J = 9,2 Hz), 3,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,52 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,94 (1H, q, J = 9,4 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,56 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, s), 12,67 (1H, brs).
8-12		Axit (3S*,4S*)-4-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,60-3,66 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,21 (1H, q, J = 9,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 11,6, 2,4 Hz), 8,06 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 12,70 (1H, brs).
8-13		Axit (3S*,4S*)-4-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,30 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,55-3,59 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (1H, q, J = 10,3), 6,12 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,08 (1H, s), 12,78 (1H, brs).
8-14		Axit (3S*,4R*,5R*)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,05 (3H, d, J = 6,1 Hz), 3,16 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 3,49-3,58 (2H, m), 3,72 (3H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,11 (1H, s), 12,54 (1H, s).

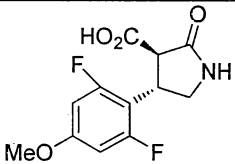
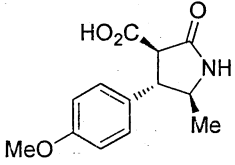
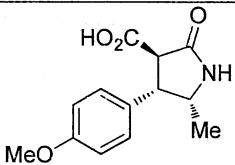
Bảng 29

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
8-15		Axit (3S*,4R*,5S*)-4-(4-metoxyphe- nyl)- 5-metyl-2- oxopyrrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 0,66 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,72 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,81-3,89 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 10,9, 7,3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,12 (1H, s), 12,61 (1H, s).
8-16		Axit (3S*,4R*)-4- (4- metylthiophenyl)- 2-oxopyrrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 2,49 (3H, s), 3,22 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,50 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,62 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,86 (1H, q, J = 9,5 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,10 (1H, brs).
8-17		Axit (3S*,4R*)-4- (4-etyl-2,6- diflophenyl)-2- oxopyrrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,59 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,27 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,46 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,58 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,20 (1H, q, J = 9,4 Hz), 6,99 (2H, dd, J = 12,8, 3,1 Hz), 8,22 (1H, s), 12,81 (1H, brs).
8-18		Axit (3R*,4S*)-4- phenyl-2- oxopyrrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,47 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,57 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,82 (1H, t, J = 9,1 Hz), 4,05

			(1H, q, J = 9,4 Hz), 6,71 (1H, s), 7,24-7,37 (5H, m).
8-19		Axit (+)- (3R*,4S*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,16 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,42 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,72 (3H, s), 3,79 (1H, q, J = 9,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (1H, s), 12,54 (1H, brs). [α] _D 25 = +99 (c 0,19, EtOH)

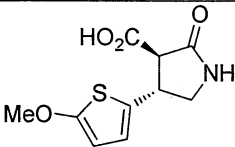
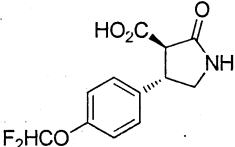
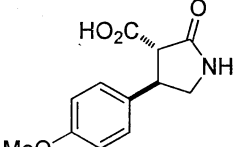
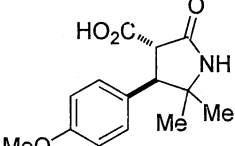
Bảng 30

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
8-20		Axit (3R*,4S*)-metyl-4-(3-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,46 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,56 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,75-3,83 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,01 (1H, q, J = 9,4 Hz), 6,58 (1H, s), 6,79-6,89 (3H, m), 7,26 (1H, t, J = 8,0 Hz).
8-21		Axit (3R*,4S*)-metyl-4-(2-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,58 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,71 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,86 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,06 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,31 (1H, brs), 6,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,26-7,32 (2H, m).

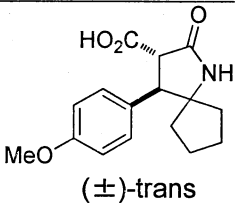
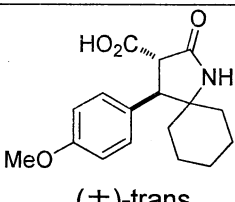
8-22		Axit (+)- (3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,43 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,76 (3H, s), 4,14 (1H, q, J = 9,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 8,20 (1H, s), 12,77 (1H, brs). [α] _D 23 = +120 (c 0,10, EtOH)
8-23		Axit (3R*,4S*,5S*)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,05 (3H, d, J = 6,1 Hz), 3,16 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 3,49-3,58 (2H, m), 3,72 (3H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,11 (1H, s), 12,54 (1H, s).
8-24		Axit (3R*,4S*,5R*)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 0,66 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,72 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,81-3,89 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 10,9, 7,3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,12 (1H, s), 12,61 (1H, s).

Bảng 31

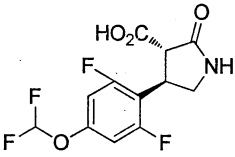
Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
--------	------	-------------	------

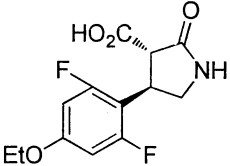
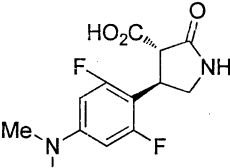
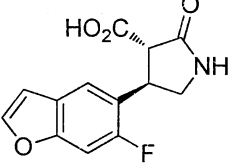
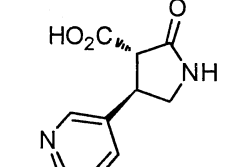
8-25		Axit (3R*,4R*)-4-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,30 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,55-3,59 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (1H, q, J = 10,3), 6,12 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,08 (1H, s), 12,78 (1H, brs).
8-26		Axit (3R*,4S*)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,46 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,54 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,83 (1H, t, J = 9,4 Hz), 4,05 (1H, q, J = 9,4 Hz), 6,50 (1H, t, J = 73,9 Hz), 6,80 (1H, s), 7,13 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,31 (2H, d, J = 9,1 Hz).
8-27	 (±)-trans	Axit (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,16 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,42 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,72 (3H, s), 3,79 (1H, q, J = 9,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (1H, s), 12,54 (1H, brs).
8-28	 (±)-trans	Axit (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 0,78 (3H, s), 1,21 (3H, s), 3,50 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,73 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1H, s), 12,50 (1H, brs).

Bảng 32

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
8-29	 (±)-trans	Axit (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonan-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ1,00–1,81 (8H, m), 3,69 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,88 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,37 (1H, s), 12,48 (1H, brs).
8-30	 (±)-trans	Axit (±)-trans-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ0,80–0,89 (1H, m), 0,94–1,09 (1H, m), 1,16–1,37 (2H, m), 1,41–1,49 (2H, m), 1,56–1,82 (4H, m), 3,55 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,81 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,72 (1H, brs), 6,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,15(2H, d, J = 9,1 Hz).

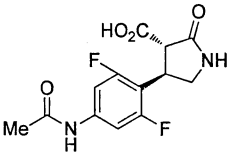
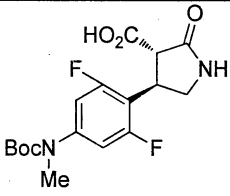
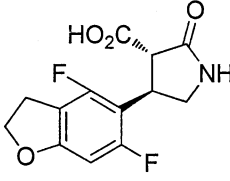
Bảng 33

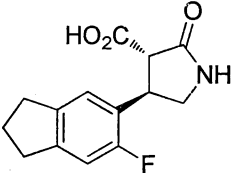
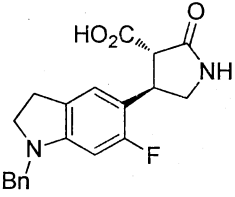
Ref.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
8-31		Axit (3S*,4R*)-4-[4-(difluoromethoxy)-2,6-difluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,58 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,69–3,74 (1H, m), 3,82 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,35 (1H, dt, J = 10,3, 9,7 Hz), 6,26 (1H, br), 6,51 (1H, t, J = 72,1 Hz), 6,74–6,80 (2H, m).

8-32		Axit (3S*,4R*)-4-(4-etoxy-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,29 (3H, t, J = 6,3 Hz), 3,24 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,42 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,03 (2H, q, J = 6,3 Hz), 4,14 (1H, ddd, J = 9,8, 9,2, 9,2 Hz), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 8,19 (1H, s), 12,81 (1H, s).
8-33		Axit (3S*,4R*)-4-[4-(dimethylamino)-2,6-diflophenyl]-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,88 (6H, s), 3,21 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,37 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,50 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,08 (1H, q, J = 9,4 Hz), 6,36 (2H, d, J = 12,8 Hz), 8,11 (1H, s), 12,75 (1H, s).
8-34		Axit (3S*,4R*)-4-(6-flobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,32 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,63 (1H, t, J = 9,1 Hz), 4,09-4,16 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,06 (1H, s), 12,78 (1H, brs)
8-35		Axit (3S*,4R*)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,43-3,51 (2H, m), 3,82 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,93 (3H, s), 4,01 (1H, q, J = 9,4 Hz), 6,37 (1H, brs), 6,77 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,6, 2,4

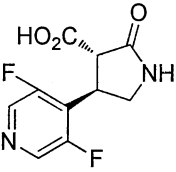
			Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,4 Hz).
--	--	--	--------------------------------

Bảng 34

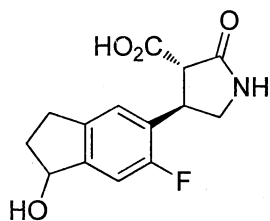
Ref.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
8-36		Axit (3S*,4R*)-4- (4-axetamit-2,6- diflophenyl)-2- oxopyrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 2,05 (3H, s), 3,26 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,44 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,57 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,16 (1H, q, J = 9,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 11,0 Hz), 8,21 (1H, s), 10,30 (1H, s), 12,80 (1H, brs).
8-37		Axit (3S*,4R*)-4- {4-[(tert- butoxycarbonyl)(m ethyl)amino]-2,6- diflophenyl}-2- oxopyrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1,49 (9H, s), 3,25 (3H, s), 3,58 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,70 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,84 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,34 (1H, q, J = 9,8 Hz), 6,16 (1H, brs), 6,94 (2H, d, J = 10,4 Hz).
8-38		Axit (3S*,4R*)-4- (4,6-diflo-2,3- dihydrobenzofuran -5-yl)-2- oxopyrolidin-3- carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 3,17-3,26 (3H, m), 3,42 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,54 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,14 (1H, q, J = 9,6 Hz), 4,63 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,64 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,19 (1H, s), 12,53 (1H, brs).

8-39		Axit (3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,97-2,04 (2H, m), 2,76-2,84 (4H, m), 3,18 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,47 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,98-4,05 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,08 (1H, s), 12,71 (1H, brs).
8-40		Axit (3S*,4R*)-4-(1-benzyl-6-fluoroindolin-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 2,93-2,97 (2H, m), 3,43-3,51 (3H, m), 3,68-3,78 (2H, m), 3,97 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,26 (2H, s), 6,15 (1H, br), 6,28 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,01 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,30-7,38 (5H, m).

Bảng 35

Ref.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
8-41		Axit (3S*,4R*)-4-(3,5-difluoropyridin-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,43 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,64 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,30 (1H, q, J = 8,8 Hz), 8,18 (1H, s), 8,51 (2H, s), 13,00 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 8-42

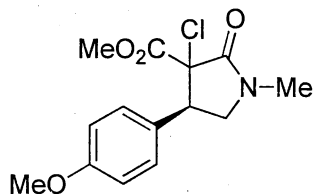


Axit (3S*,4R*)-4-(6-fluoro-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic

Dung dịch nước natri hydroxit 2 mol/l (0,44 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl este của axit (3S*,4R*)-4-{1-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic (180 mg) trong metanol (0,88 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Axit clohydric 1 mol/l được bổ sung vào dung dịch phản ứng này để làm cho dung dịch phản ứng axit (độ pH: 1), và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ, và sản phẩm thô được rửa bằng dung dịch hỗn hợp chứa etyl axetat và metanol theo tỷ lệ 6 : 1, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (110 mg).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,74-1,81 (1H, m), 2,29-2,36 (1H, m), 2,61-2,69 (1H, m), 2,81-2,87 (1H, m), 3,19 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,49 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,04 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,99 (1H, q, J = 6,7 Hz), 5,32 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,06 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,11 (1H, s), 12,69 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 9-1



Metyl este của axit (4R*)-3-clo-4-(4-metoxyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic

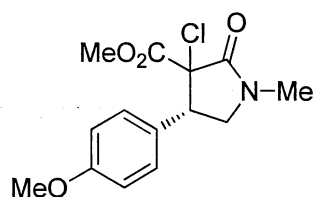
Sulfuryl clorua (200 μl) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl este của

axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic (250 mg) trong tetrahydrofuran (5 ml) dưới môi trường khí agon để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này đồng thời làm lạnh bằng nước đá, và dung dịch phản ứng này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 9 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được metyl este của axit (4R*)-3-clo-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic dưới dạng hợp chất trung gian.

Dung dịch chứa metyl este của axit (4R*)-3-clo-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic thu được (222 mg) trong N,N-dimetylformamit (3,4 ml), natri hydrua (56 mg, 60% trong dầu) được bổ sung vào đồng thời làm lạnh bằng nước đá để thu được dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 5 phút, sau đó, iodometan (97 μ l) được bổ sung vào, và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Axit clohydric 1 mol/l được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 9 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (184 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,07 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,61-3,65 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,88-3,99 (2H, m), 6,88 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

Ví dụ tham khảo 9-2



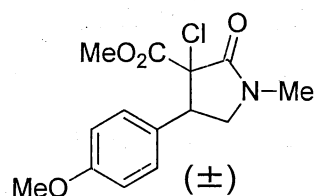
Metyl este của axit (4S*)-3-clo-4-(4-metoxyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-

carboxylic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 9-1 được thực hiện bằng cách sử dụng methyl este của axit (+)-(3R*,4S*)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic thay cho methyl este của axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,07 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,61-3,65 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,88-3,99 (2H, m), 6,88 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

Ví dụ tham khảo 9-3

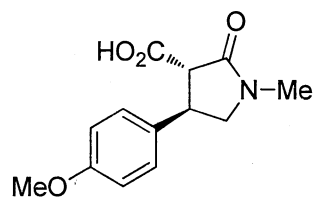


Methyl este của axit (±)-3-clo-4-(4-metoxypheyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 9-1 được thực hiện bằng cách sử dụng methyl este của axit (±)-trans-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic thay cho methyl este của axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,07 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,61-3,65 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,88-3,99 (2H, m), 6,88 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

Ví dụ tham khảo 10-1



Axit (3S*,4R*)-4-(4-metoxypheyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

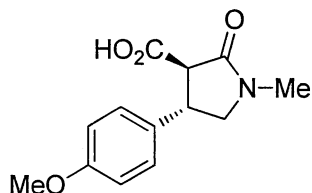
Kim loại kẽm (595 mg) và axit axetic (0,3 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa methyl este của axit (4R*)-3-clo-4-(4-metoxypheyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-carboxylic (184 mg) trong metanol (11 ml) để tạo ra dung dịch

phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua Xelit để loại bỏ chất không tan, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào cặn, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 1 mol/l và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan tiếp theo là etyl axetat : hexan = 1 : 1), để thu được metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic dưới dạng hợp chất trung gian.

Dung dịch nước natri hydroxit 2 mol/l (0,57 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic thu được (130 mg) trong metanol (2,8 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Axit clohydric 1 mol/l được bổ sung vào dung dịch phản ứng này để làm cho dung dịch phản ứng axit (độ pH: 1), và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô được rửa bằng etyl axetat-diisopropyl ete, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (133 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,78 (3H, s), 3,27-3,34 (1H, m), 3,45 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,65 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,70-3,77 (1H, m), 3,72 (3H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 12,70 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 10-2



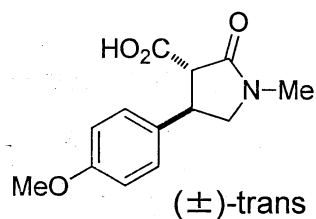
Axit (3R*,4S*)-4-(4-metoxyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 10-1 được thực hiện bằng cách sử dụng metyl este của axit (4S*)-3-clo-4-(4-metoxyphenyl)-1-metyl-2-

oxopyrolidin-3-carboxylic thay cho methyl este của axit (4R*)-3-clo-4-(4-metoxiphenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,78 (3H, s), 3,27-3,34 (1H, m), 3,45 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,65 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 3,70-3,77 (1H, m), 3,72 (3H, s), 6,89 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 12,70 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 10-3

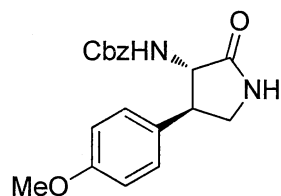


Axit (±)-trans-4-(4-metoxiphenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 10-1 được thực hiện bằng cách sử dụng methyl este của axit (±)-3-clo-4-(4-metoxiphenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-carboxylic thay cho methyl este của axit (4R*)-3-clo-4-(4-metoxiphenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,78 (3H, s), 3,27-3,34 (1H, m), 3,45 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,65 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 3,70-3,77 (1H, m), 3,72 (3H, s), 6,89 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 12,70 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 11-1



Benzyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxiphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic

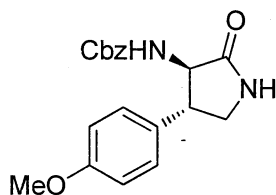
Triethylamin (3,95 ml) và diphenylphosphoryl azit (6,2 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxiphenyl)-2-oxopyrolidin-3-

carboxylic (6,04 g) trong toluen (128 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Nhiệt độ của dung dịch phản ứng được gia nhiệt lên đến 80°C, và sau đó, dung dịch phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Rượu benzylic (13,3 ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat tiếp theo là etyl axetat : metanol = 10 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (6,3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,36 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 3,49-3,70 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,42 (1H, dd, $J = 11,5, 8,5$ Hz), 5,07 (2H, s), 5,16 (1H, brs), 5,98 (1H, brs), 6,89 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,20-7,40 (5H, m).

$[\alpha]_{\text{D}27} = -79$ (c 0,17, EtOH)

Ví dụ tham khảo 11-2



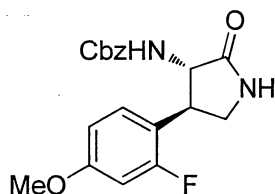
Benzyl este của axit (+)-[(3R*,4S*)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 11-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit (+)-(3R*,4S*)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic thay cho axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,36 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 3,49-3,70 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,42 (1H, dd, $J = 11,5, 8,5$ Hz), 5,07 (2H, s), 5,16 (1H, brs), 5,98 (1H, brs), 6,89 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,20-7,40 (5H, m).

$[\alpha]_{\text{D}27} = +81$ (c 0,16, EtOH)

Ví dụ tham khảo 12-1



Benzyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic

Triethylamin (1,0 ml) và diphenylphosphoryl azit (1,5 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic (1,6 g) trong hỗn hợp gồm toluen (63 ml) và axetonitril (10 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nhiệt độ của dung dịch phản ứng được gia nhiệt lên đến 80°C, và sau đó, dung dịch phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Rượu benzylic (3,3 ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 3,5 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được rửa liên tiếp bằng dung dịch axit clohydric 1 mol/l, nước, và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1 tiếp theo là etyl axetat: metanol = 10 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (767 mg).

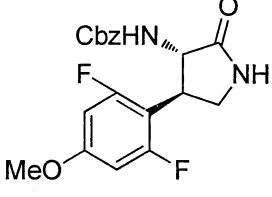
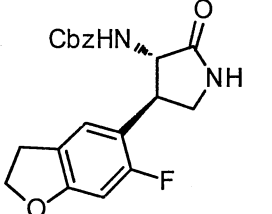
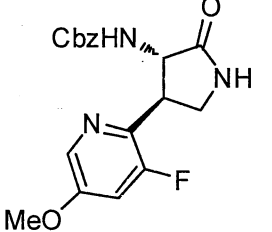
¹H-NMR (400MHz,CDCl₃) δ 3,40 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,63-3,82 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,62 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 5,07 (2H, brs), 5,16 (1H, brs), 6,01 (1H, brs), 6,58-6,73 (2H, m), 7,25-7,33 (6H, m).

[α]_D²⁴ = -134 (c 0,16, EtOH)

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 12-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit carboxylic tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ tham khảo 12-2 đến 12-4 sau. Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong bảng 36.

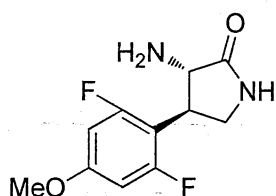
Bảng 36

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
--------	------	-------------	------

12-2		Benzyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic	¹ H-NMR (400MHz,CDCl ₃) δ 3,48-3,62 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,80-3,96 (1H, m), 4,67-4,75 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,38 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 6,42-6,53 (2H, m), 6,60 (1H, s), 7,26-7,36 (5H, m). [α] _D 24 = -107 (c 0,10, EtOH)
12-3		Benzyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,05-3,25 (2H, m), 3,37 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,55-3,80 (2H, m), 4,50-4,65 (3H, m), 5,04-5,14 (3H, m), 5,83 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,10-7,22 (1H, m), 7,26-40 (5H, m). [α] _D 29 = -185 (c 0,16, EtOH)
12-4		Benzyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29-3,36 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,83 (3H, s), 3,91-3,98 (1H, m), 4,38 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,93 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,98 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,27-7,35 (5H, m).

			m), 7,40 (1H, dd, J = 11,6, 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 1,8 Hz). $[\alpha]_{D29} = -126$ (c 0,12, EtOH)
--	--	--	--

Ví dụ tham khảo 13-1



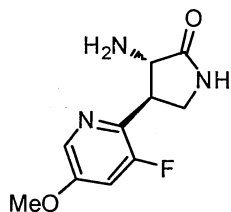
(-)-(3S*,4R*)-3-amino-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-on

Paladi 10% trên cacbon (81 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic (811 mg) trong ethanol (30 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy dưới môi trường khí hydro trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua Xelit, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 1 : 1 tiếp theo là etyl axetat: metanol = 9 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (520 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 3,22 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,34-3,43 (2H, m), 3,47 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,76 (3H, s), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,88 (1H, s).

$[\alpha]_{D24} = -90$ (c 0,11, EtOH)

Ví dụ tham khảo 13-2

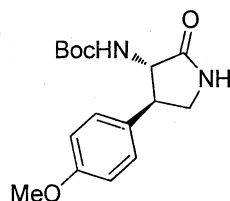


(3S*,4R*)-3-amino-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)pyrrolidin-2-on

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 13-1 được thực hiện bằng cách sử dụng benzyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic thay cho benzyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,84 (2H, s), 3,22 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,40 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,51-3,58 (1H, m), 3,61 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,83 (3H, s), 7,41 (1H, dd, $J = 11,9, 1,4$ Hz), 7,77 (1H, s), 8,19 (1H, d, $J = 1,4$ Hz).

Ví dụ tham khảo 14-1



Tert-butyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic

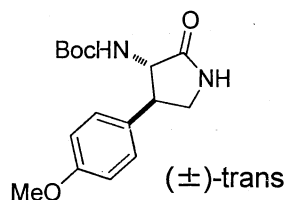
Triethylamin (2,64 ml) và diphenylphosphoryl azit (4,07 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic (4,05 g) trong toluen (80 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng thứ nhất. Dung dịch phản ứng thứ nhất này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Nhiệt độ của dung dịch phản ứng thứ nhất được gia nhiệt lên đến 80°C , và sau đó, dung dịch phản ứng thứ nhất này được khuấy trong 20 phút. Sau đó, dung dịch phản ứng thứ nhất này được cô dưới áp suất giảm. Dioxan (50 ml) và dung dịch axit clohydric 1 mol/l (50 ml) được bổ sung vào căn để tạo ra dung dịch phản ứng thứ hai. Dung dịch phản ứng thứ hai này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng thứ hai này được cô dưới áp suất giảm, nước (40 ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được rửa bằng dietyl ete. Lốp nước được cô dưới áp suất giảm, và metanol (77 ml), triethylamin (10 ml), và di-tert-butyl dicacbonat (4,28 g) được bổ sung vào căn để tạo ra dung dịch phản ứng thứ ba. Dung dịch phản ứng thứ ba này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng thứ ba này được cô dưới áp suất giảm, nước được bổ sung

vào cặn, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô được rửa bằng clorofom, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (2,97 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,33 (9H, s), 3,10-3,17 (1H, m), 3,37-3,45 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,12 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,83 (1H, brs).

$[\alpha]_{\text{D}27} = -64$ (c 0,14, EtOH)

Ví dụ tham khảo 14-2

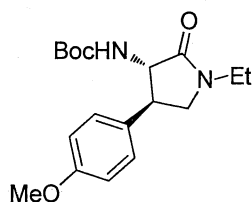


Tert-butyl este của axit (±)-trans-[4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 14-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit (±)-trans-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic thay cho axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,33 (9H, s), 3,10-3,17 (1H, m), 3,37-3,45 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,12 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,83 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 15-1

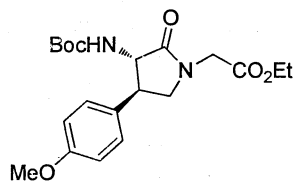


Tert-butyl este của axit [(3S*,4R*)-1-etyl-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic (181 mg) trong N,N-dimethylformamit (0,9 ml) và dung dịch chứa etyl iodua (50 μ l) trong tetrahydrofuran (1,2 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa natri hydrua (42 mg, 60% trong dầu) trong tetrahydrofuran (2,3 ml) đồng thời làm lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (65 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,17 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,38 (9H, s), 3,31-3,60 (5H, m), 3,80 (3H, s), 4,30 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 4,84 (1H, brs), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Ví dụ tham khảo 15-2

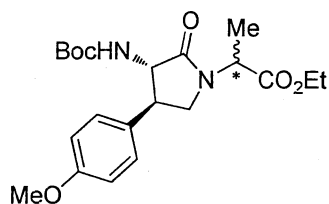


Etyl este của axit 2-[(3S*,4R*)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]axetic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 15-1 được thực hiện bằng cách sử dụng etyl este của axit bromoaxetic thay cho etyl iodua làm tác nhân alkyl hóa để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,30 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,39 (9H, s), 3,50-3,65 (3H, m), 3,80 (3H, s), 3,96 (1H, d, $J = 17,8$ Hz), 4,21 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,31 (1H, d, $J = 17,8$ Hz), 4,34 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 4,87 (1H, brs), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Ví dụ tham khảo 15-3

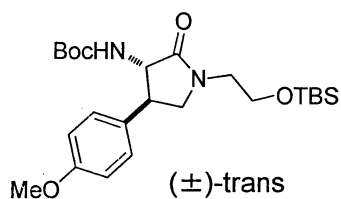


Etyl este của axit 2-{(3S*,4R*)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(4-metoxoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 15-1 được thực hiện bằng cách sử dụng etyl este của axit 2-bromopropionic thay cho etyl iodua làm tác nhân alkyl hóa để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,27-1,48 (15H, m), 3,29-3,80 (3H, m), 3,80 (3H, s), 4,15-4,31 (3H, m), 4,57 (0,5H, brs), 4,80 (0,5H, brs), 4,88-4,99 (1H, m), 6,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 9,2$ Hz).

Ví dụ tham khảo 16-1

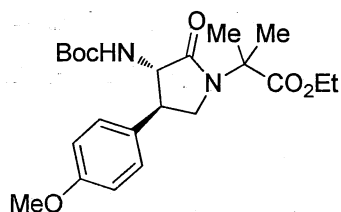


Tert-butyl este của axit (±)-trans-({1-{2-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]etyl}-4-(4-metoxoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl}carbamic

Natri hydrua (141 mg, 60% trong dầu) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (±)-trans-(4-(4-metoxoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic (1,03 g) và (2-bromoetoxyl)(tert-butyl)dimetylsilan (1,44 ml) trong N,N-dimetylformamit (10 ml), theo một vài phần đồng thời làm lạnh để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 3 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (1,1 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,37 (9H, s), 3,30-3,47 (2H, m), 3,52 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 3,57-3,64 (1H, m), 3,71 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 3,76-3,80 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,33 (1H, t, $J = 9,4$ Hz), 4,81 (1H, brs), 6,89 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

Ví dụ tham khảo 17-1



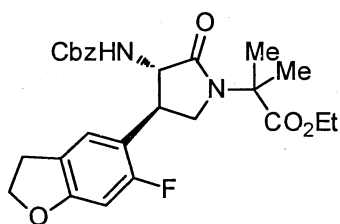
Etyl este của axit 2- $\{(3\text{S}^*,4\text{R}^*)\text{-3-}[(\text{tert-butoxycarbonyl})\text{amino}]\text{-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}\}$ -2-metylpropionic

Lithi hexametyldisilazit (3,8 ml, dung dịch tetrahydrofuran 1,3 mol/l) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl este của axit 2- $\{(3\text{S}^*,4\text{R}^*)\text{-3-}[(\text{tert-butoxycarbonyl})\text{amino}]\text{-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}\}$ axetic (384 mg) trong tetrahydrofran (10 ml) ở nhiệt độ -78°C , để tạo ra dung dịch phản ứng.

Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Metyl iodua (0,31 ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, nhiệt độ được gia nhiệt lên đến nhiệt độ trong phòng, và dung dịch phản ứng này được khuấy trong 24 giờ. Dung dịch nước axit xitric 10% được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 4 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (222 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,29 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,36 (9H, s), 1,50 (3H, s), 1,57 (3H, s), 3,34-3,42 (2H, m), 3,70-3,77 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,20 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 4,36 (1H, t, $J = 10,4$ Hz), 4,83 (1H, brs), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Ví dụ tham khảo 17-2

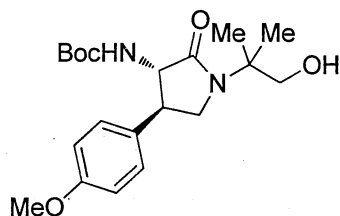


Etyl este của axit 2-((3S*,4R*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-metylpropanoic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 17-1 được thực hiện bằng cách sử dụng etyl este của axit 2-((3S*,4R*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)axetic thay cho tert-butyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50 (3H, s), 1,56 (3H, s), 3,10-3,22 (2H, m), 3,37 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,52-3,66 (1H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,57-4,65 (1H, m), 4,60 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,00-5,13 (3H, m), 6,51 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,17-7,23 (1H, m), 7,28-7,36 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 18-1



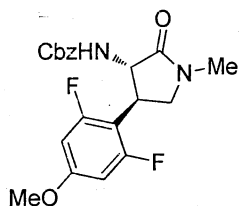
Tert-butyl este của axit [(3S*,4R*)-1-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic

Lithi bohđrua (1,5 ml, dung dịch tetrahydrofuran 3 mol/l) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-((3S*,4R*)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-metylpropionic (421 mg) trong tetrahydrofran (10 ml) đồng thời làm lạnh bằng nước đá, để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước axit xitric 10% được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan.

Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cần được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (88 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,30 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,40 (9H, s), 3,28-3,39 (2H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,92 (1H, brs), 4,32 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 4,57 (1H, brs), 4,86 (1H, brs), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Ví dụ tham khảo 19-1



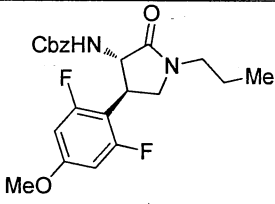
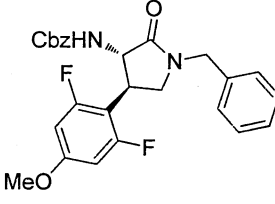
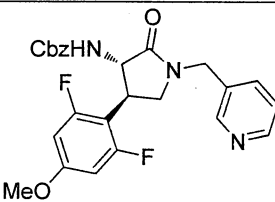
Benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic

Kali tert-butoxit (60 mg) và iometan (33 μl) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit (-)-[3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic (200 mg) trong N,N-dimetylformamit (5,3 ml) đồng thời làm lạnh bằng nước đá, để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cần được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (100 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,95 (3H, s), 3,40-3,62 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,80-3,84 (1H, m), 4,57-4,67 (1H, m), 5,04 (2H s), 5,20 (1H, brs), 6,40-6,51 (2H, m), 7,26-7,33 (5H, m).

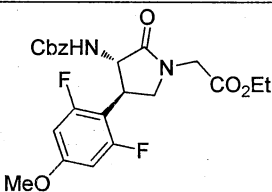
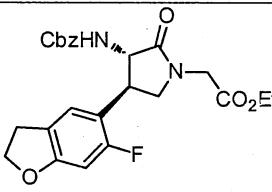
Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 19-1 được thực hiện bằng cách sử dụng tác nhân alkyl hóa tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ tham khảo 19-2 đến 19-9 sau. Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng từ 37 đến 39.

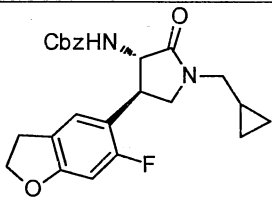
Bảng 37

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
19-2		Benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxo-1-propylpyrolidin-3-yl]carbamic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,65 (2H, m), 3,20-3,35 (1H, m), 3,36-3,63 (3H, m), 3,65-3,85 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,63-4,70 (1H, m), 5,03 (2H, s), 5,21 (1H, brs), 6,42-6,52 (2H, m), 7,25-7,35 (5H, m).
19-3		Benzyl este của axit [(3S*,4R*)-1-benzyl-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,30-3,47 (2H, m), 3,73-3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,70 (1H, t, J = 9,8 Hz), 5,04 (2H, d, J = 11,2 Hz), 5,27 (1H, brs), 6,42 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,26-7,37 (10H, m).
19-4		Benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,56 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,76-3,95 (4H, m), 4,61-4,79 (3H, m), 5,03-5,08 (2H, m), 5,26 (1H, brs), 6,42 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,20-7,31 (7H, m),

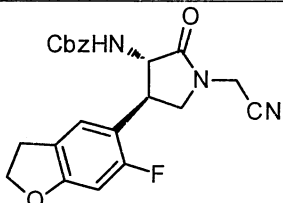
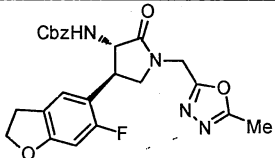
			7,71 (1H, brs), 8,54 (1H, d, J = 4,9 Hz).
--	--	--	---

Bảng 38

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
19-5		Etyl este của axit 2-((3S*,4R*)-3-[[(benzyloxy)carbo-nyl]amino]-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)axetic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,47-3,60 (1H, m), 3,70-3,95 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,06 (1H, d, J = 17,8 Hz), 4,22 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,22-4,27 (1H, d, J = 17,8 Hz) 4,76 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,98-5,10 (2H, m), 5,19 (1H, brs), 6,40-6,55 (2H, m), 7,26-7,36 (5H, m).
19-6		Etyl este của axit 2-((3S*,4R*)-3-[[(benzyloxy)carbo-nyl]amino]-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)axetic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,09-3,23 (2H, m), 3,49-3,59 (1H, m), 3,59-3,76 (2H, m), 3,98 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,11-4,31 (1H, m), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,58-4,66 (3H, m), 5,00-5,20 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,10-7,20 (1H, m), 7,26-7,36 (5H, m).

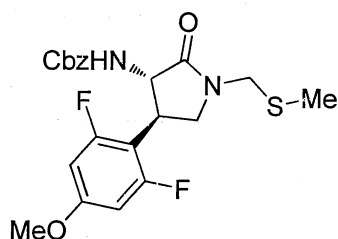
19-7		Benzyl este của axit [(3S*,4R*)-1- (xyclopropylmetyl) -4-(6-flo-2,3- dihydrobenzofuran -5-yl)-2- oxopyrrolidin-3- yl]carbamic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 0,22-0,26 (2H, m), 0,52-0,57 (2H, m), 0,85-0,99 (1H, m), 3,09 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,10-3,22 (2H, m), 3,37 (1H, dd, J = 13,9, 7,0 Hz), 3,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,55-3,77 (2H, m), 4,58- 4,64 (3H, m), 5,02-5,17 (3H, m), 6,52 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,10-7,22 (1H, m), 7,28-7,36 (5H, m).
------	---	--	--

Bảng 39

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
19-8		Benzyl este của axit [(3S*,4R*)-1- (xyanometyl)-4-(6- flo-2,3- dihydrobenzofuran -5-yl)-2- oxopyrrolidin-3- yl]carbamic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,14-3,19 (2H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,23-4,27 (1H, m), 4,44-4,52 (2H, m), 4,62 (2H, t, J = 9,1 Hz), 5,06-5,13 (3H, m), 6,52-6,54 (1H, m), 7,09-7,12 (1H, m), 7,32-7,34 (5H, m).
19-9		Benzyl este của axit {(3S*,4R*)-4-	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 2,53 (3H, s),

		(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl} carbamic	3,12–3,16 (2H, m), 3,43–3,47 (1H, m), 3,67–3,73 (2H, m), 4,57–4,66 (4H, m), 4,80–4,84 (1H, m), 5,07 (2H, s), 5,42 (1H, br), 6,59 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,13–7,14 (1H, m), 7,27–7,32 (5H, m).
--	--	--	--

Ví dụ tham khảo 19-10



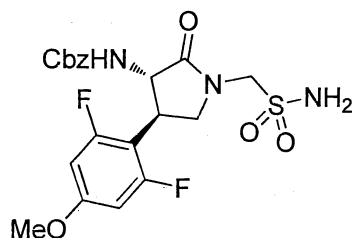
Benzyl este của axit {(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxypheyl)-1-[(methylthio)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl} carbamic

Clometyl metyl sulfua (73 μ L), tetrabutylamoni iodua (12 mg), và kali tert-butoxit (86 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic (120 mg) trong N,N-dimetylformamit (3,2 ml) đồng thời làm lạnh bằng nước đá, để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 9 : 1 tiếp theo là 1 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (56 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,14 (3H, brs), 3,60-3,69 (2H, m), 3,78 (3H, s),

3,85-3,93 (1H, m), 4,49 (2H, s), 4,58-4,66 (1H, m), 5,03 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,09 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,20 (1H, brs), 6,48 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,28-7,34 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 19-11

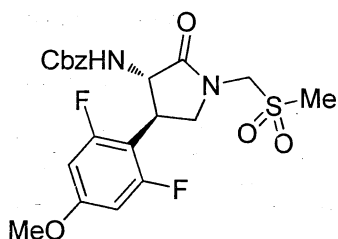


Benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxo-1-(sulfamoylmetyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 19-10 được thực hiện bằng cách sử dụng 1-clometansulfonamid thay cho clometyl metysulfua để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,60-3,70 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,21-4,24 (4H, m), 5,05 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,11-5,17 (2H, m), 5,29 (2H, brs), 5,63 (1H, brs), 6,48 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,29-7,38 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 19-12



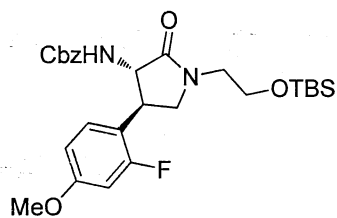
Benzyl este của axit {(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-[(metylsulfonyl)metyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}carbamic

Axit meta-cloperoxybenzoic (79 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit {(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-[(metylthio)metyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}carbamic (56 mg) trong diclometan (2,2 ml) đồng thời làm lạnh bằng nước đá để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch nước natri sulfit bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này

được chiết bằng diclometan. Lóp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 9 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (57 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,01 (3H, brs), 3,75-3,81 (4H, m), 4,06-4,22 (2H, m), 4,30-4,41 (2H, m), 4,86 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 5,04 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,29 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 6,48 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,28-7,37 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 20-1



Benzyl este của axit ((3S*,4R*)-1-{2-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]etyl}-4-(2-flo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic

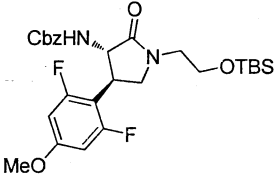
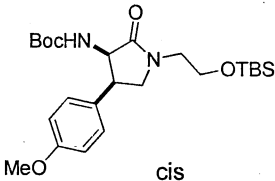
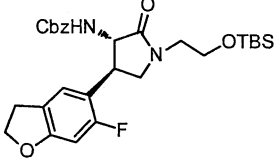
Kali tert-butoxit (216 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic (346 mg) và (2-bromoetoxyl)(tert-butyl)dimethylsilan (2,0 ml) trong N,N-dimetylformamit (9,7 ml) theo một vài phần để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 9 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (204 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 3,32-3,41 (1H, m), 3,48-3,63 (3H, m), 3,75- 3,81 (6H, m), 4,64 (1H, dd, $J = 11,0, 8,0$ Hz), 5,00-5,15 (3H, m), 6,58-6,73 (2H, m), 7,24-7,32 (6H, m).

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 20-1 được thực hiện bằng cách sử dụng chất 2-oxopyrrolidin tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ tham khảo 20-2 đến 20-4 sau.

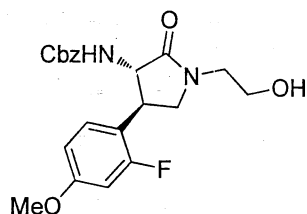
Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong bảng 40.

Bảng 40

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
20-2		Benzyl este của axit ((3S*,4R*)-1-{2-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]etyl}-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic	¹ H-NMR (400MHz,CDCl ₃) δ 0,00 (6H, s), 0,82 (9H, s), 3,24-3,33 (1H, m), 3,48-3,62 (3H, m), 3,66- 3,75 (6H, m), 4,64-4,70 (1H, m), 4,97 (2H, s), 5,16 (1H, brs), 6,35-6,45 (2H, m), 7,21-7,27 (5H, m).
20-3		Tert-butyl este của axit (1-{2-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]etyl}-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 0,08 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,36 (9H, s), 3,48 (1H, dt, J = 14,0, 4,9 Hz), 3,89 (1H, dt, J = 14,0, 4,9 Hz), 3,66 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,79 (3H, s), 3,84 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 4,57-4,61 (2H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz).
20-4		Benzyl este của axit ((3S*,4R*)-1-{2-[(tert-	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 3,10-3,20 (2H, m),

		butyldimethylsilyl)oxy]ethyl}-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic	3,32-3,39 (1H, m), 3,47-3,61 (3H, m), 3,70-3,79 (3H, m), 4,58-4,64 (3H, m), 5,00-5,15 (3H, m), 6,51 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,10-7,20 (1H, m), 7,26-7,40 (5H, m).
--	--	---	---

Ví dụ tham khảo 21-1



Benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2-flu-4-metoxypheyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic

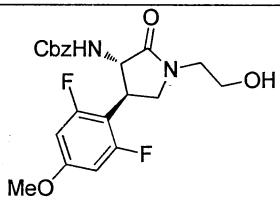
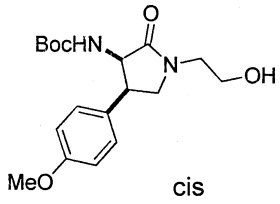
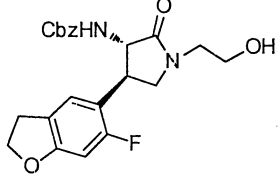
Tetrabutylamon florua (465 μ L, dung dịch tetrahydrofuran 1,0 M) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit ((3S*,4R*)-1-{2-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]ethyl}-4-(2-flu-4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic (219 mg) trong tetrahydrofuran (4,2 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1, etyl axetat, và etyl axetat : metanol = 10 : 1 lần lượt), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (150 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,73 (1H, brs), 3,40-3,64 (3H, m), 3,65-3,89 (7H, m), 4,53 (1H, t, J = 9,2 Hz), 5,00-5,12 (2H, brs), 5,25 (1H, brs), 6,57-6,73 (2H, m), 7,23-7,35 (6H, m).

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 21-1 được thực hiện bằng

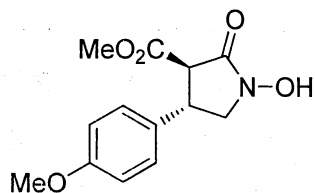
cách sử dụng chất [(tert-butyldimethylsilyl)oxy]etyl tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ tham khảo 21-2 đến 21-4 sau. Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong bảng 41.

Bảng 41

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
21-2		Benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,70 (1H, brs), 3,40-3,48 (1H, m), 3,59-3,70 (3H, m), 3,78 (3H, s), 3,80-3,94 (3H, m), 4,50-4,61 (1H, m), 5,01-5,09 (2H, m), 5,29 (1H, brs), 6,41-6,52 (2H, m), 7,27-7,36 (5H, m).
21-3		Tert-butyl este của axit [1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,36 (9H, s), 2,71 (1H, brs), 3,50 (1H, dt, $J = 14,0, 4,9$ Hz), 3,62-3,68 (2H, m), 3,79-3,92 (7H, m), 4,57 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,64 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,07 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).
21-4		Benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,10-3,18 (3H, m), 3,30-3,63 (6H, m), 4,42 (1H, t, $J = 9,8$ Hz), 4,56 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 4,74 (1H, t, $J = 4,0$ Hz),

		oxopyrolidin-3-yl]carbamic	4,99 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,28-7,35 (6H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,8 Hz).
--	--	----------------------------	---

Ví dụ tham khảo 22-1

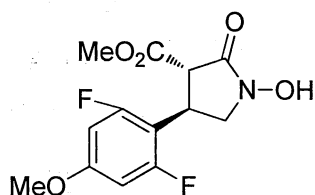


Metyl este của axit (3R*,4S*)-1-Hydroxy-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

Bột kẽm (2,0 g) và dung dịch nước (5 ml) của amoni clorua (0,9 g) được bổ sung vào dung dịch chứa dimetyl este của axit (+)-(S*)-2-[1-(4-metoxypheyl)-2-nitroetyl]malonic (1,04 g) trong metanol (30 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và dung dịch phản ứng này được lọc qua Xelit. Phần dịch lọc được rửa liên tiếp bằng dung dịch axit clohydric 1 mol/l, nước, và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (760 mg).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3,57 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,68 (1H, t, J = 8,1 Hz), 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,95 (1H, q, J = 8,1 Hz), 4,03 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ví dụ tham khảo 22-2

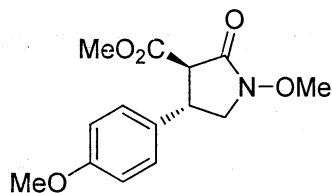


Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-hydroxy-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 22-1 được thực hiện bằng cách sử dụng dimetyl este của axit (-)-(R)-2-[1-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-nitroetyl]malonic thay cho dimetyl este của axit (+)-(S*)-2-[1-(4-metoxypheyl)-2-nitroetyl]malonic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,72-3,82 (8H, m), 3,93 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,33 (1H, q, $J = 8,8$ Hz), 6,48 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Ví dụ tham khảo 23-1

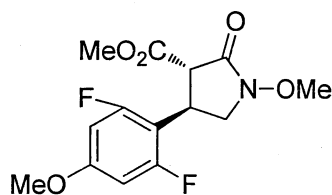


Metyl este của axit (3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

Kali cacbonat (276 mg) và iodometan (0,12 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl este của axit (3R*,4S*)-1-hydroxy-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic (265 mg) trong N,N-dimetylformamit (2 ml), để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 1 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (220 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,48 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,51 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,90 (1H, dd, $J = 8,5, 8,2$ Hz), 3,98 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

Ví dụ tham khảo 23-2

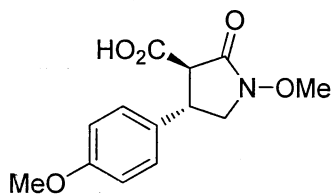


Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-metoxi-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 23-1 được thực hiện bằng cách sử dụng metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-hydroxy-2-oxopyrolidin-3-carboxylic thay cho metyl este của axit (3R*,4S*)-1-hydroxy-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,62 (3H, s), 3,62-3,91 (10H, m), 6,43-6,50 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 24-1

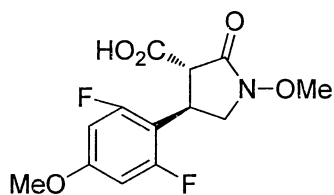


Axit (3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 8-1 được thực hiện bằng cách sử dụng metyl este của axit (3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic thay cho metyl este của axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,47 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,60 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,85-3,93 (1H, m), 3,99 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

Ví dụ tham khảo 24-2

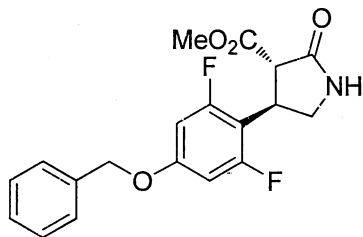


Axit (3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-1-metox-y-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 8-1 được thực hiện bằng cách sử dụng metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-1-metox-y-2-oxopyrolidin-3-carboxylic thay cho metyl este của axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,68-3,91 (9H, m), 4,18-4,26 (1H, m), 6,46-6,52 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 25-1

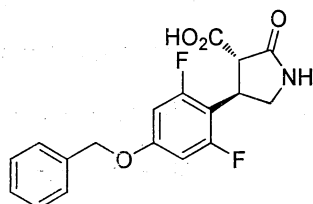


Metyl este của axit (3S*,4R*)-4-[4-(Benzyloxy)-2,6-diflophenyl]-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

Kali cacbonat (268 mg) và benzyl bromua (0,23 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl este của axit (3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic (500 mg) trong N,N-dimetylformamit (4 ml), để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (643 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,50 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,66 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,76-3,80 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,46 (1H, q, $J = 9,5$ Hz), 5,02 (2H, s), 5,89 (1H, brs), 6,54 (2H, d, $J = 10,3$ Hz), 7,36-7,40 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 26-1

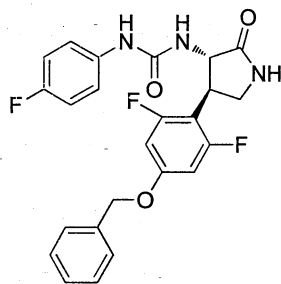


Axit (3S*,4R*)-4-[4-(Benzyloxy)-2,6-diflophenyl]-2-oxopyrolidin-3-carboxylic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 8-1 được thực hiện bằng cách sử dụng metyl este của axit (3S*,4R*)-4-[4-(benzyloxy)-2,6-diflophenyl]-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,25 (1H, t, $J = 9,4$ Hz), 3,43 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,56 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,15 (1H, q, $J = 9,4$ Hz), 5,11 (2H, s), 6,85 (2H, d, $J = 10,9$ Hz), 7,32-7,44 (5H, m), 8,18 (1H, s), 12,76 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 27-1



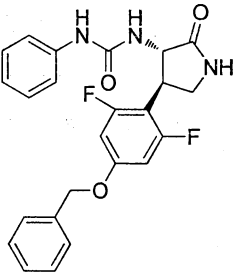
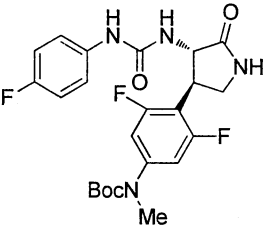
1-[(3S*,4R*)-4-[4-(Benzyloxy)-2,6-diflophenyl]-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure

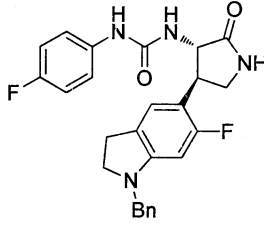
Phương pháp giống như trong ví dụ 1-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit (3S*,4R*)-4-[4-(benzyloxy)-2,6-diflophenyl]-2-oxopyrolidin-3-carboxylic thay cho axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,27-3,32 (1H, m), 3,44 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 3,79 (1H, q, $J = 9,8$ Hz), 4,56 (1H, dd, $J = 11,0, 8,6$ Hz), 5,10 (2H, s), 6,46 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,30-7,44 (7H, m), 8,05 (1H, s), 8,66 (1H, s).

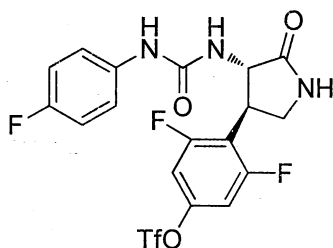
Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 27-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit carboxylic tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ tham khảo 27-2 đến 27-4 sau. Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong bảng 42.

Bảng 42

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
27-2		1-[(3S*,4R*)-4-(4-benzyloxy-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,56-3,61 (2H, m), 4,05-4,11 (1H, m), 4,67 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 4,99 (2H, s), 5,88 (1H, brs), 6,34 (1H, brs), 6,51 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 6,92 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,13 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,30-7,40 (5H, m), 7,46 (1H, brs).
27-3		Tert-butyl este của axit (3,5-diflo-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrrolidin-3-yl]phenyl)(methyl)carbamic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,49 (9H, s), 3,25 (3H, s), 3,59-3,71 (2H, m), 4,18-4,26 (1H, m), 4,54-4,59 (1H, m), 5,75 (1H, brs), 6,03 (1H, brs), 6,80-6,85 (2H, m), 6,92 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,29 (1H, brs).

27-4		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(1-benzyl-6-floindolin-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,84 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,13 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,27–3,29 (2H, m), 3,38 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,56–3,64 (1H, m), 4,25 (2H, s), 4,48 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 6,36–6,40 (2H, m), 7,03 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,25–7,37 (7H, m), 7,88 (1H, s), 8,55 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 463 (MH ⁺). [α] _D 22 = –155 (c 0,10, EtOH)
------	---	--	---

Ví dụ tham khảo 28-1



3,5-diflo-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrrolidin-3-yl]phenyl
 este của axit triflometansulfonoc

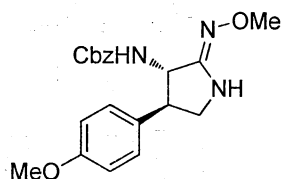
Pyridin (0,4 ml) và triflometansulfonic anhydrit (0,25 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure (365 mg) trong diclometan (5 ml) dưới môi trường khí agon đồng thời làm lạnh bằng nước đá để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, và phần chiết được rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được

hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (388 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,36 (1H, t, $J = 9,5$ Hz), 3,52 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,93 (1H, q, $J = 9,6$ Hz), 4,55 (1H, dd, $J = 10,4, 7,9$ Hz), 6,51 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,58 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,13 (1H, s), 8,74 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 498 (MH+).

Ví dụ tham khảo 29-1



Benzyl este của axit [(3S*,4R*,Z)-2-(metoxyimino)-4-(4-metoxypheyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic

Trietyloxoni hexaflô phosphat (446 mg) được bổ sung vào huyền phù chứa benzyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic (500 mg) trong diclometan (3,7 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào, và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được benzyl este của axit [(3R*,4S*)-5-etoxy-3-(4-metoxypheyl)-3,4-dihydro-2H-pyrol-4-yl]carbamic là hợp chất trung gian dưới dạng dầu màu vàng.

O-metylhydroxylamine hydroclorua (91 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit [(3R*,4S*)-5-etoxy-3-(4-metoxypheyl)-3,4-dihydro-2H-pyrol-4-yl]carbamic (325 mg) trong metanol (2 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này đồng thời làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế

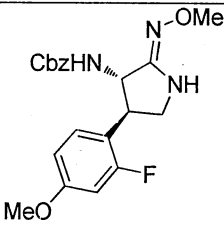
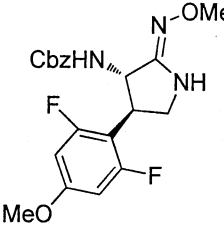
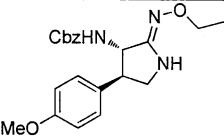
bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 2 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (228 mg).

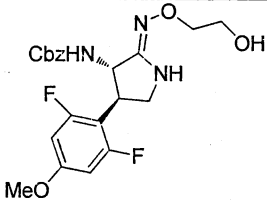
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,15 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 3,22-3,30 (1H, m), 3,45 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 3,59 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,60 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 4,96 (2H, s), 6,63 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,20-7,34 (7H, m), 7,59 (1H, d, $J = 9,1$ Hz).

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 29-1 được thực hiện bằng cách sử dụng chất Cbz tương ứng và amin để thu được các hợp chất ví dụ tham khảo 29-2 đến 29-7 sau.

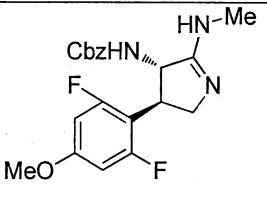
Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 43 đến 44.

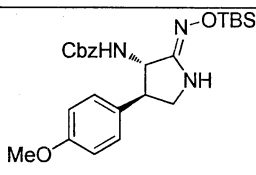
Bảng 43

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
29-2		Benzyl este của axit [(3S*,4R*,Z)-4-(2-fluoro-4-metoxiphenyl)-2-(metoxyimino)pyrrolidin-3-yl]carbamic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,35 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,48-3,69 (2H, m), 3,70-3,81 (6H, m), 4,92-5,11 (5H, m), 6,51-6,72 (2H, m), 7,24-7,34 (6H, m).
29-3		Benzyl este của axit [(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxiphenyl)-2-(metoxyimino)pyrrolidin-3-yl]carbamic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,52-3,58 (2H, m), 3,60-3,81 (7H, m), 4,94-5,18 (5H, m), 6,40-6,48 (2H, m), 7,26-7,31 (5H, m).
29-4		Benzyl este của axit {(3S*,4R*,Z)-2-[(2-	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,16 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 3,24-3,30 (1H, m), 3,47 (1H,

		hydroxyetoxy)imin o]-4-(4- metoxyphenyl)pyro lidin-3-yl}carbamic	t, J = 8,2 Hz), 3,53-3,59 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,80 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,44 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,60 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,96 (2H, s), 6,63 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,34 (7H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,1 Hz).
29-5		Benzyl este của axit {(3S*,4R*,Z)-4- (2,6-diflo-4- metoxyphenyl)-2- [(2- hydroxyetoxy)imin o]pyrolidin-3- yl}carbamic	¹ H-NMR (400MHz,CDCl ₃) δ 2,87 (1H, brs), 3,50-3,64 (2H, m), 3,65-3,80 (4H, m), 3,83- 3,90 (2H, m), 4,08 (1H, dd, J = 4,3, 4,3 Hz), 4,80-5,15 (3H, m), 5,13 (1H, dd, J = 9,8, 8,0 Hz), 5,25 (1H, s), 6,40-6,50 (2H, m), 7,26-7,32 (5H, m).

Bảng 44

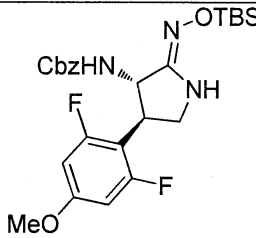
Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
29-6		Benzyl este của axit [(3R*,4S*)-3-(2,6- diflo-4- metoxyphenyl)-5- (methylamino)-3,4- dihydro-2H-pyrol- 4-yl]carbamic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 2,66 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,34-3,43 (1H, m), 3,45-3,56 (1H, m), 3,63-3,73 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,86 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,92 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,99 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,99-6,06 (1H, m), 6,70 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,22- 7,36 (5H, m), 7,69 (1H, d, J =

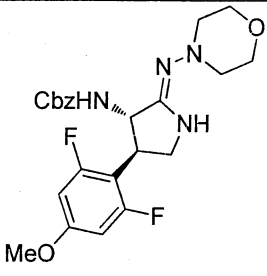
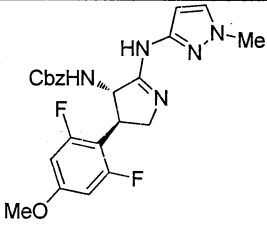
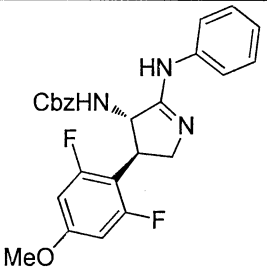
			9,2 Hz).
29-7		Benzyl este của axit ((3S*,4R*,Z)-2- {[(tert- butyldimetylsilyl)o xy]imino}-4-(4- metoxyphenyl)pyro lidin-3-yl)carbamic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 0,05 (6H, s), 0,90 (9H, s), 3,18 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,22-3,40 (1H, m), 3,49 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,72 (3H, s), 4,55 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,03 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,49 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,33 (7H, m), 7,58 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 29-1 được thực hiện bằng cách sử dụng chất Cbz tương ứng và amin để thu được các hợp chất ví dụ tham khảo 29-8 đến 29-13 sau.

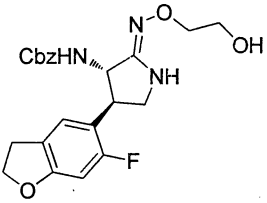
Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 45 đến 46.

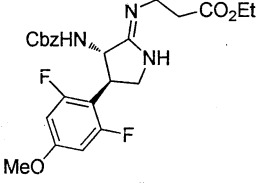
Bảng 45

Ref.No	Str.	Tên hóa học	Dữ liệu phổ
29-8		Benzyl este của axit ((3S*,4R*,Z)-2- {[(tert- butyldimetylsilyl)o xy]imino}-4-(2,6- diflo-4- metoxyphenyl)pyro lidin-3-yl)carbamic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 0,15 (6H, s), 0,94 (9H, s), 3,50-3,62 (2H, m), 3,65-3,80 (4H, m), 5,01 (2H, brs), 5,06- 5,13 (1H, m), 5,31 (1H, s), 6,45 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,25-7,35 (5H, m).

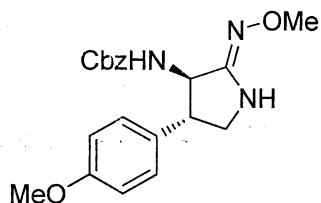
29-9		Benzyl este của axit [(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-(morpholinoimino)pyrolidin-3-yl]carbamic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 2,66-2,72 (4H, m), 3,52-3,82 (10H, m), 4,90-5,07 (3H, m), 5,27 (1H, brs), 5,70 (1H, brs), 6,40-6,50 (2H, m), 7,25-7,35 (5H, m).
29-10		Benzyl este của axit {(3R*,4S*)-3-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-5-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrol-4-yl}carbamic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,50-3,80 (6H, m), 3,82 (3H, s), 4,95-5,15 (3H, m), 6,06 (1H, s), 6,42-6,52 (2H, m), 7,21(1H, s), 7,25-7,40 (5H, m), 8,50 (1H, brs).
29-11		Benzyl este của axit [(3R*,4S*)-3-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-5-(phenylamino)-3,4-dihydro-2H-pyrol-4-yl]carbamic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,50-3,90 (5H, m), 4,18-4,32 (1H, m), 4,90-5,20 (3H, m), 6,40-6,50 (2H, m), 7,10-7,40 (10H, m), 7,55 (1H, brs).

Bảng 46

Ref.No	Str.	Tên hóa học	Dữ liệu phổ
29-12		Benzyl este của axit {(3S*,4R*,Z)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 3,00 (1H, brs), 3,10-3,20 (2H, m), 3,32-3,36 (1H, m), 3,50-3,65 (2H, m), 3,86 (2H, s),

		5-yl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imin o]pyrrolidin-3-yl}carbamic	4,07-4,09 (1H, m), 4,93-5,11 (4H, m), 5,23 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 6,12 Hz), 7,26-7,40 (5H, m)
29-13		Etyl este của axit 3-((Z)-{(3S,4R)-3-[(benzyloxycarbonyl)amino]-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden}amino)propionic	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,64-2,78 (1H, m), 3,50-4,20 (9H, m), 4,02-4,09 (1H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 4,95-5,20 (3H, m), 5,75 (1H, brs), 6,42-6,52 (2H, m), 7,27-7,37 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 30-1



Benzyl este của axit [(3R*,4S*,Z)-2-(Metoxyimino)-4-(4-metoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic

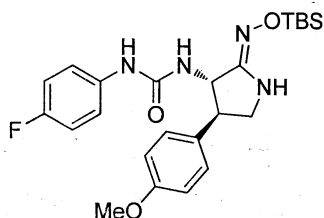
Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 29-1 được thực hiện bằng cách sử dụng benzyl este của axit (+)-[(3R*,4S*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic thay cho benzyl este của axit (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,15 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,22-3,30 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,59 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,60 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,96 (2H,

s), 6,63 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,34 (7H, m), 7,59 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 31-1

Công thức hóa học 93



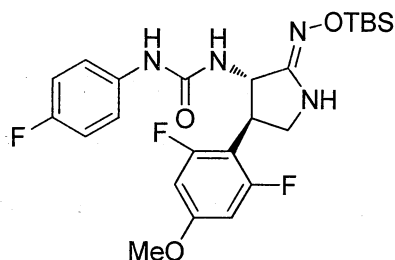
1-((3S*,4R*,Z)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]imino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea

Phương pháp giống như trong ví dụ 32-1 được thực hiện bằng cách sử dụng benzyl este của axit ((3S*,4R*,Z)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]imino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)carbamic thay cho benzyl este của axit [(3S*,4R*,Z)-2-(methoxyimino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)carbamic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,89 (9H, s), 3,17 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,28-3,37 (1H, m), 3,53 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,74 (1H, t, J = 9,1 Hz), 6,34 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,56 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30-7,34 (2H, m), 8,45 (1H, s).

MS (FD+) m/z: 472 (M⁺).

Ví dụ tham khảo 31-2



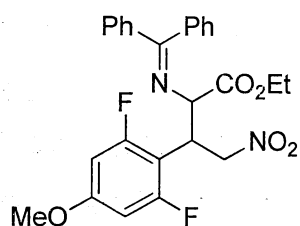
1-((3S*,4R*,Z)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]imino)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea

Phương pháp giống như trong ví dụ 32-1 được thực hiện bằng cách sử dụng

dùng benzyl este của axit ((3S*,4R*,Z)-2-[[tert-butyl(dimethylsilyl)oxy]imino]-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)carbamic thay cho benzyl este của axit [(3S*,4R*,Z)-2-(methoxyimino)-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,12 (6H, s), 0,93 (9H, s), 3,57-3,64 (2H, m), 3,73-3,82 (1H, m), 3,76 (3H, s), 5,12-5,21 (1H, m), 5,38 (1H, brs), 5,47 (1H, s), 6,46 (2H, d, $J = 10,8$ Hz), 6,86-6,93 (2H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,39 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 32-1

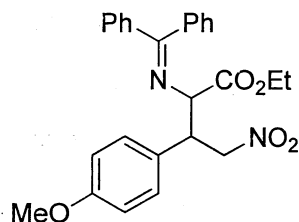


Etyl este của axit 3-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-[(diphenylmethylene)amino]-4-nitrobutanoic

Lithi diisopropylamit (1,1 ml, 1,05 M trong tetrahydrofuran/hexan) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-[(diphenylmethylene)amino]axetic (300 mg) trong tetrahydrofuran (2,3 ml) ở nhiệt độ -78°C để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 1 giờ, dung dịch chứa (E)-1,3-difluoro-5-methoxy-2-(2-nitrovinyl)benzene (241 mg) trong tetrahydrofuran được bổ sung vào, và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 phút. Nhiệt độ của dung dịch phản ứng này được gia nhiệt dần dần lên đến nhiệt độ trong phòng, và dung dịch phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 2 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (543 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,12 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,73 (3H, s), 4,00-4,06 (2H, m), 4,43 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,73-4,95 (3H, m), 6,36 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,31-7,38 (6H, m), 7,81-7,85 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 32-2

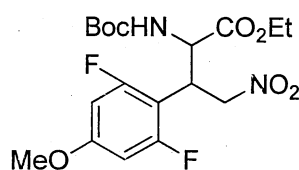


Etyl este của axit 2-[(Diphenylmethylene)amino]-3-(4-metoxypheyl)-4-nitrobutanoic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 32-1 được thực hiện bằng cách sử dụng (E)-1-metoxi-4-(2-nitrovinyl)benzene thay cho (E)-1,3-diflo-5-metoxi-2-(2-nitrovinyl)benzene để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,19 (3H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,90-4,36 (6H, m), 7,05 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,24-7,47 (10H, m), 7,63 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Ví dụ tham khảo 33-1



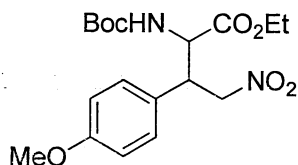
Etyl este của axit 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-4-nitrobutanoic

Axit axetic (4,2 ml) và nước (0,8 ml) được bổ sung vào etyl este của axit 3-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-[(diphenylmethylene)amino]-4-nitrobutyric (530 mg) ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra dung dịch phản ứng thứ nhất. Dung dịch phản ứng thứ nhất này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 7 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào cặn cho đến khi độ pH bằng 8, để tạo ra dung dịch phản ứng thứ hai. Sau đó, tetrahydrofuran (5,0 ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng thứ hai này, sau đó, di-tert-butyl dicacbonat (290 mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng thứ hai được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ, và cặn được tinh chế bằng cách

sắc ký cột silicagel (toluen : etyl axetat = 2 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (315 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,08 (3H, brt), 1,46 (9H, s), 3,78 (3H, s), 4,00-4,10 (2H, m), 4,22-4,33 (1H, m), 4,71 (1H, brt), 4,88 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 5,22 (1H, brd), 6,45 (2H, d, $J = 10,4$ Hz).

Ví dụ tham khảo 33-2

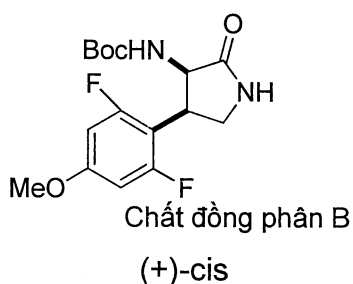
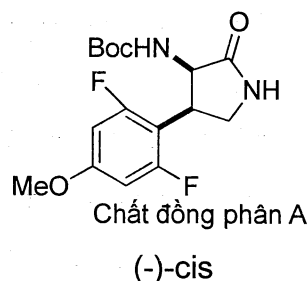


Etyl este của axit 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-(4-metoxypheyl)-4-nitrobutanoic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 33-1 được thực hiện bằng cách sử dụng etyl este của axit 2-[(diphenylmetylene)amino]-3-(4-metoxypheyl)-4-nitrobutanoic thay cho etyl este của axit 3-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-[(diphenylmetylene)amino]-4-nitrobutanoic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,08 (3H, brt), 1,46 (9H, s), 3,78 (3H, s), 3,82 (1H, q, $J = 8,6$ Hz), 4,02 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 4,55 (1H, t, $J = 6,7$ Hz), 4,77 (1H, dd, $J = 13,4, 9,2$ Hz), 4,85 (1H, dd, $J = 13,4, 5,5$ Hz), 5,12 (1H, brs), 6,85 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Ví dụ tham khảo 34-1



Tert-butyl este của axit (-)-[4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic

Tert-butyl este của axit (+)-[4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-

yl]carbamic

Etyl este của axit 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-4-nitrobutanoic được sử dụng thay cho dimetyl este của axit (R*)-2-[1-(4-metoxyphenyl)-2-nitroetyl]malonic, và tert-butyl este của axit (±)-[4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic thu được theo phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 7-1. Hợp chất thu được được phân giải quang học bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao (hexan : metyl tert-butyl ete : etanol = 45 : 25 : 30, tốc độ dòng: 15,0 ml) bằng cách sử dụng cột để tách các chất đồng phân đối ảnh (CHIRALPAK ID). Mỗi chất đồng phân A(-) có thời gian lưu là 13,4 phút và chất đồng phân B(+) có thời gian lưu là 22,5 phút là các hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách phân giải quang học.

Chất đồng phân A(-):

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,26 (9H, s), 3,40 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,78 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,46 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 9,8, 6,1 Hz), 4,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 5,75 (1H, s) 6,44 (2H, d, J = 10,0 Hz).

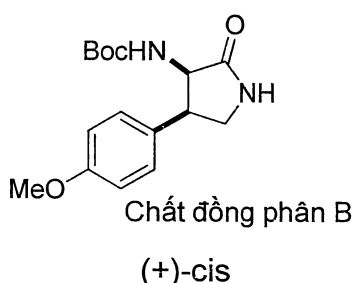
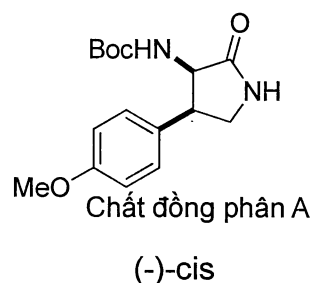
[α]_D25 = -131 (c 0,10, EtOH)

Chất đồng phân B(+):

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,26 (9H, s), 3,40 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,78 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,46 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 9,8, 6,1 Hz), 4,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 5,90 (1H, s) 6,44 (2H, d, J = 10,0 Hz).

[α]_D25 = +144(c 0,10, EtOH)

Ví dụ tham khảo 34-2



Tert-butyl este của axit (-)-[4-(4-Metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic

Tert-butyl este của axit (+)-[4-(4-Metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic

Etyl este của axit 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(4-metoxyphenyl)-4-

nitrobutanoic được sử dụng thay cho dimethyl este của axit (R*)-2-[1-(4-metoxyphenyl)-2-nitroethyl]malonic, và tert-butyl este của axit (±)-[4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic thu được theo phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 7-1. Hợp chất thu được được phân giải quang học bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao (hexan : methyl tert-butyl ete : ethanol = 45 : 25 : 30, tốc độ dòng: 15,0 ml) bằng cách sử dụng cột để tách các chất đồng phân đối ảnh (CHIRALPAK ID). Mỗi chất đồng phân A(-) có thời gian lưu là 7,5 phút và chất đồng phân B(+) có thời gian lưu là 10,2 phút là các hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách phân giải quang học.

Chất đồng phân A(-):

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,37 (9H, s), 3,56 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,84 (1H, dd, $J = 10,4, 6,1$ Hz), 3,92 (1H, brs), 4,56 (2H, s), 5,75 (1H, s), 6,83 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

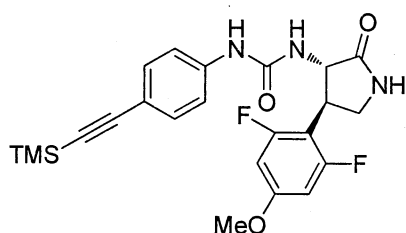
$[\alpha]_{\text{D}22} = -88$ (c 0,10, EtOH)

Chất đồng phân B(+):

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,37 (9H, s), 3,56 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,84 (1H, dd, $J = 10,4, 6,1$ Hz), 3,92 (1H, brs), 4,56 (2H, s), 5,75 (1H, s), 6,83 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

$[\alpha]_{\text{D}22} = +98$ (c 0,10, EtOH)

Ví dụ tham khảo 35-1



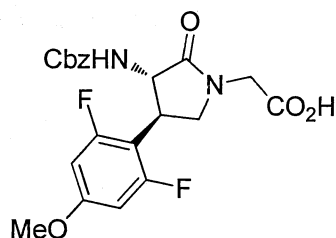
1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-{4-[(trimethylsilyl)etynyl]phenyl}ure

Trimethylsilylaxetylen (115 μL) và trietylamin (115 μL) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-iodophenyl)ure (80 mg), bis(triphenylphosphine)palladium(II) diclorua (11,5

mg), và đồng(I) iodua (15,6 mg) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 9 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 1 : 1, etyl axetat, và etyl axetat : metanol = 4 : 1 lần lượt), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (67 mg).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0,22 (9H, s), 3,52-3,63 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,09 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 10,4, 7,4 Hz), 6,08 (1H, brs), 6,36-6,45 (3H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 36-1

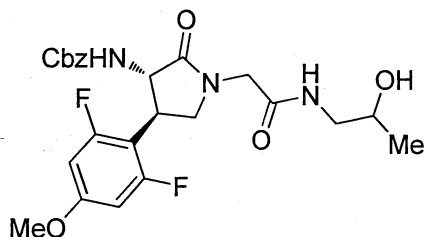


Axit 2-((3S*,4R*)-3-(((Benzyloxy)carbonyl]amino}-4-(2,6-diflo-4-metoxoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)axetic

Dung dịch nước natri hydroxit 2 mol/l (1,26 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-((3S*,4R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl]amino}-4-(2,6-diflo-4-metoxoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)axetic (521 mg) trong metanol (25 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch axit clohydric 1 mol/l được bổ sung vào dung dịch phản ứng này để làm cho dung dịch phản ứng axit (độ pH: 1), và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (465 mg).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,50-3,58 (2H, m), 3,72-3,79 (4H, m), 3,87 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,11 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,48 (1H, t, J = 10,0 Hz), 4,94 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,99 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,78 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,25-7,35 (5H, m), 7,74 (1H, d, J = 9,2 Hz), 12,9 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 37-1

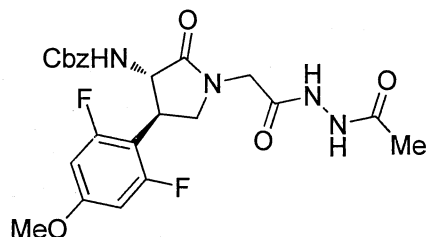


Benzyl este của axit ((3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxiphenyl)-1-{2-[(2-hydroxypropyl)amino]-2-oxoetyl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic

1-hydroxybenzotriazol (35 mg), 1-amino-2-propanol (20 μ L), và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide (57 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3S*,4R*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-4-(2,6-diflo-4-metoxiphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)axetic (100 mg) trong diclometan (1,0 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat tiếp theo là etyl axetat : metanol = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (96 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,00 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,98-3,05 (2H, m), 3,54 (2H, t, J = 9,2 Hz), 3,60-3,66 (1H, m), 3,77-3,81 (4H, m), 4,04 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,47 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,68 (1H, q, J = 2,0 Hz), 4,97 (2H, dd, J = 17,4, 12,5 Hz), 6,76 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,26-7,33 (5H, m), 7,73 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,94 (1H, t, J = 5,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 37-2



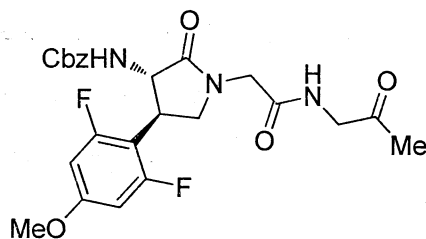
Benzyl este của axit ((3S*,4R*)-1-[2-(2-[(Axetyl hydrazinyl)-2-oxoetyl]-4-(2,6-

diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 37-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axetylhydrazine thay cho 1-amino-2-propanol làm amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,84 (3H, s), 3,55 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 3,76 (4H, s), 3,85 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 4,12 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 4,50 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 4,97 (2H, dd, $J = 16,5, 12,2$ Hz), 6,75 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 7,25-7,33 (5H, m), 7,70 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,94 (2H, s).

Ví dụ tham khảo 38-1

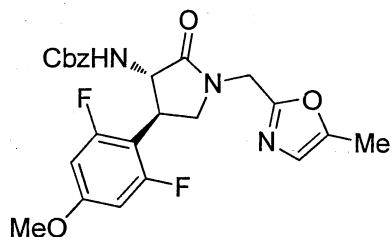


Benzyl este của axit ((3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxopropyl)amino]etyl}pyrrolidin-3-yl)carbamic

Axit 2-iodoxybenzoic (131 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit ((3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-1-{2-[(2-hydroxypropyl)amino]-2-oxoetyl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamic (96 mg) trong dimetyl sulfoxit (2,0 ml), để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (84 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,02 (3H, s), 3,46-3,54 (2H, m), 3,69 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,73 (3H, s), 3,82 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 3,91 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,07 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 4,45 (1H, t, $J = 11,0$ Hz), 4,92 (2H, dd, $J = 16,5, 12,2$ Hz), 6,72 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,22-7,31 (5H, m), 7,67 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,23 (1H, t, $J = 5,5$ Hz).

Ví dụ tham khảo 39-1

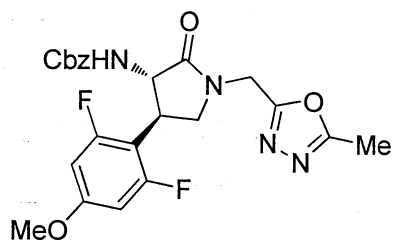


Benzyl este của axit {(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxiphenyl)-1-[(5-metyloxazol-2-yl)metyl]-2-oxopyrolidin-3-yl}carbamic

Triphenylphosphin (325 mg) và trietylamin (860 μ L) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit ((3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxiphenyl)-2-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxopropyl)amino]etyl}pyrrolidin-3-yl)carbamic (76 mg) trong cacbon tetraclorea (7,8 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút, diclometan (2 ml) được bổ sung vào, và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (clorofom : metanol = 9 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,30 (3H, s), 3,58 (2H, brs), 3,77 (4H, s), 4,64 (2H, s), 4,75 (1H, dd, $J = 10,4, 7,3$ Hz), 5,02 (2H, d, $J = 12,2$ Hz), 5,22 (1H, brs), 6,45 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 6,67 (1H, s), 7,27-7,35 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 39-2

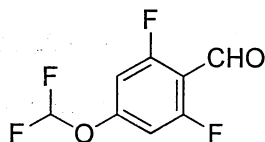


Benzyl este của axit {(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxiphenyl)-1-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-2-oxopyrolidin-3-yl}carbamic

Triphenylphosphin (151 mg), triethylamin (160 μ L), và 1,1,1,2,2,2-hexachloroethane (136 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit {(3S*,4R*)-1-[2-(2-axetyl hydrazinyl)-2-oxoetyl]-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl}carbamic (113 mg) trong diclometan (11,5 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (69 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,54 (3H, s), 3,61 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,77 (3H, s), 3,82-3,92 (1H, m), 4,70 (1H, t, $J = 9,8$ Hz), 4,76 (2H, s), 5,01-5,10 (2H, m), 5,29 (1H, brs), 6,45 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,26-7,35 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 40-1



4-(difluoromethoxy)-2,6-diflobenzaldehyt

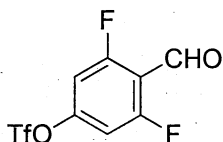
Dung dịch (dung dịch phản ứng) chứa 2,6-diflo-4-hydroxybenzaldehyde (1,41 g), kali cacbonat (1,48 g), và natri clodifloacetate (2,73 g) trong hỗn hợp gồm N,N-dimetylformamit (15,8 ml) và nước (1,84 ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1,5 giờ.

Dung dịch phản ứng này được làm lạnh bằng nước đá, nước (4,1 ml) và axit clohydric đặc (2,8 ml) được bổ sung vào, và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước natri hydroxit 2 mol/l được bổ sung vào dung dịch phản ứng này đồng thời làm lạnh bằng nước đá để điều chỉnh độ pH đến 10, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel

(hexan : etyl axetat = 95 : 5 tiếp theo là 3 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu nhạt (1,61 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6,63 (1H, t, $J = 71,5$ Hz), 6,78 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 10,26 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 41-1

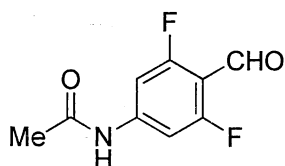


3,5-diflo-4-formylphenyl triflometansulfonat

Pyridin (0,8 ml) và triflometansulfonic anhydrit (1,18 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 2,6-diflo-4-hydroxybenzaldehyde (1,03 g) trong diclometan (30 ml) dưới môi trường khí argon đồng thời làm lạnh bằng nước đá để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (1,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6,99-7,04 (2H, m), 10,32 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 42-1



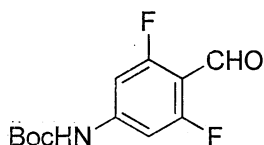
N-(3,5-diflo-4-formylphenyl)axetamit

Axetamit (225 mg), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (116 mg), xantphos (145 mg), và xesi cacbonat (1,24 g) được bổ sung vào dung dịch chứa 3,5-diflo-4-formylphenyl triflometansulfonat (737 mg) trong toluen (15 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C dưới môi trường khí argon trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua Xelit

và rửa bằng etyl axetat. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt (255 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,22 (3H, s), 7,24 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,44 (1H, brs), 10,23 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 42-2

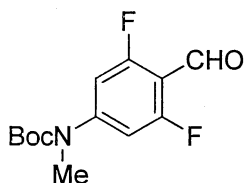


Tert-butyl este của axit (3,5-diflo-4-formylphenyl)carbamic

Phương pháp giống như trong ví dụ tham khảo 42-1 được thực hiện bằng cách sử dụng tert-butyl carbamat thay cho axetamit làm chất phản ứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,53 (9H, s), 6,77 (1H, brs), 7,07 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 10,20 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 43-1



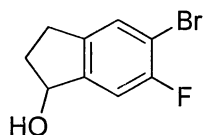
Tert-butyl este của axit (3,5-diflo-4-formylphenyl)(metyl)carbamic

Iodometan (110 μL) và natri hydrua (51 mg, 60% trong dầu) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (3,5-diflo-4-formylphenyl)carbamic (220 mg) trong N,N-dimetylformamit (4 ml) đồng thời làm lạnh để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột

silicagel (etyl axetat : hexan = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (150 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,53 (9H, s), 3,32 (3H, s), 7,05 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 10,25 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 44-1

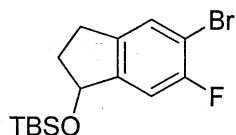


5-bromo-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol

Natri bohýdrua (56 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (310 mg) trong hỗn hợp gồm tetrahydrofuran (7 ml) và etanol (7 ml) dưới môi trường khí argon đồng thời làm lạnh bằng nước đá để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (290 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,78 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,92-2,01 (1H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 2,74-2,82 (1H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 5,19 (1H, q, $J = 6,7$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 6,7$ Hz).

Ví dụ tham khảo 45-1



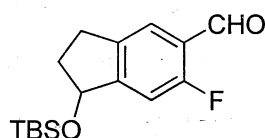
[(5-bromo-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy](tert-butyl)dimethylsilan

Triethylamin (0,34 ml), N,N-dimetyl-4-aminopyridin (7,4 mg), và tert-butyl dimetyl closilan (274 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol (280 mg) trong N,N-dimetylformamit (2,4 ml) dưới môi

trường khí agon, để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 9 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (410 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,14 (3H, s), 0,17 (3H, s), 0,94 (9H, s), 1,89-1,98 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 2,88-2,94 (1H, m), 5,16 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 6,1$ Hz).

Ví dụ tham khảo 46-1



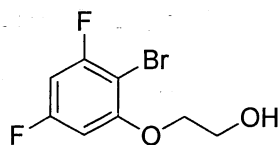
1-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-carbaldehyt

N-butyllithi (4,15 ml, dung dịch hexan 2,65 mol/l) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa [(5-bromo-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)oxy](tert-butyl)dimethyl silan (3,45 g) trong tetrahydrofuran (50 ml) ở nhiệt độ -78°C dưới môi trường khí agon để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 40 phút. Sau đó, N,N-dimetylformamit (1,26 ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Dung dịch nước natri clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (2,63 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0,16 (3H, s), 0,19 (3H, s), 0,95 (9H, s), 1,91-2,01 (1H, m), 2,44-2,52 (1H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 2,96 (1H, dd, $J = 14,7, 7,9$ Hz), 5,22 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 10,32

(1H, s).

Ví dụ tham khảo 47-1

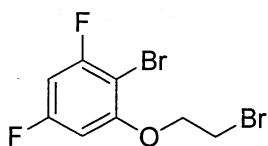


2-(2-bromo-3,5-difluorophenoxy)ethanol

Etylen glycol (2,65 ml) và N-metyl-2-pyrrolidon (2 ml) được bổ sung vào 2-bromo-1,3,5-triflobenzene (2,0 g) dưới môi trường khí argon, và kali tert-butoxit (1,28 g) được bổ sung vào đồng thời làm lạnh bằng nước đá để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 9 : 1 tiếp theo là 1 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (1,43 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,10 (1H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,00-4,04 (2H, m), 4,13 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 6,48-6,52 (1H, m), 6,55-6,61 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 48-1



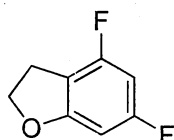
2-bromo-1-(2-bromoethoxy)-3,5-diflobenzen

Cacbon tetrabromide (606 mg) và triphenyl phosphin (575 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(2-bromo-3,5-difluorophenoxy)ethanol (370 mg) trong diclometan (3,7 ml) dưới môi trường khí argon đồng thời làm lạnh bằng nước đá để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, etyl axetat được bổ sung vào, và chất rắn kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch

lọc được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan tiếp theo là hexan : etyl axetat = 9 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (453 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,69 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,32 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,47 (1H, dt, $J = 10,0, 2,3$ Hz), 6,59 (1H, td, $J = 8,4, 2,3$ Hz).

Ví dụ tham khảo 49-1

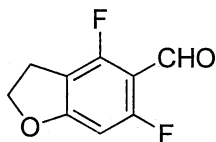


4,6-diflo-2,3-dihydrobenzofuran

N-butyllithi (0,55 ml, dung dịch hexan 2,65 mol/l) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-3,5-diflobenzen (440 mg) trong tetrahydrofuran (5 ml) ở nhiệt độ -78°C dưới môi trường khí argon để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 2 giờ, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (205 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,20 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 6,28-6,34 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 50-1



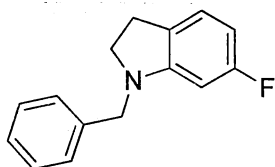
4,6-diflo-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyt

Phospho oxyclorua (778 μL) được bổ sung vào vào dung dịch chứa 4,6-diflo-2,3-dihydrobenzofuran (650 mg) trong N,N-dimetylformamit (710 μL) dưới môi trường khí argon, để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được

khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 20 giờ. Dung dịch phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và được bổ sung vào nước đá, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng xám (121 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,27 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 4,77 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 6,41 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 10,16 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 51-1

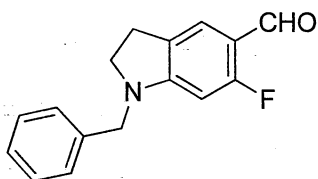


1-benzyl-6-fluoroindoline

Kali cacbonat (4,45 g) và benzyl bromua (3,83 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-fluoroindoline (4,2 g) trong metanol (38 ml), để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 1 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu xám (6,14 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,92 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,38 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 4,23 (2H, s), 6,18 (1H, dd, $J = 10,9, 2,4$ Hz), 6,27-6,32 (1H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,25-7,34 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 52-1

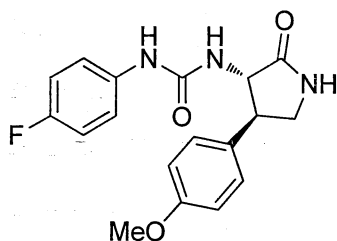


1-benzyl-6-floindoline-5-carbaldehyt

Phospho oxyclorua (518 μL) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-benzyl-6-floindoline (1,0 g) trong N,N-dimetylformamit (4,9 ml) đồng thời làm lạnh bằng nước đá, để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và được bổ sung vào nước đá. Dung dịch nước natri hydroxit 2 mol/l được bổ sung vào nước đá để điều chỉnh độ pH đến 10, và hỗn hợp này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 8 : 1 tiếp theo là 2 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng xám (1,07 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3,02 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,61 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 4,39 (2H, s), 6,05 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 7,25-7,38 (5H, m), 7,48-7,49 (1H, m), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 1-1



(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure

Trietylamin (131 μL) và diphenylphosphoryl azit (171 μL) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic (170 mg) trong toluen (3,6 ml) dưới môi trường khí agon để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nhiệt độ được gia nhiệt lên đến 90°C và dung dịch phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, 4-floanilin (140 μL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung

dịch axit clohydric 1 mol/l được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (ethyl axetat : hexan = 4 : 1, ethyl axetat, và ethyl axetat : metanol = 10 : 1 lần lượt), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (44 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,11-3,17 (1H, m), 3,38-3,48 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,45 (1H, dd, $J = 10,9, 9,1$ Hz), 6,38 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,01 (2H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,32-7,35 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,53 (1H, s).

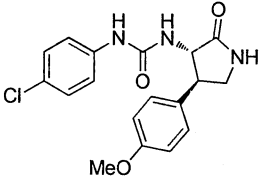
MS (ESI+) m/z : 344 (MH $^+$).

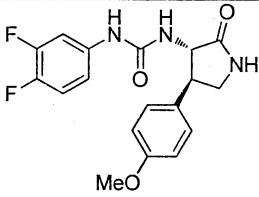
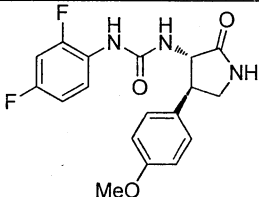
$[\alpha]_{\text{D}28} = -156$ (c 0,10, EtOH)

Phương pháp giống như trong ví dụ 1-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit carboxylic và amin thơm tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ 1-2 đến 1-87 sau.

Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 47 đến 75.

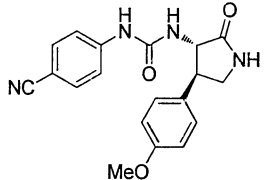
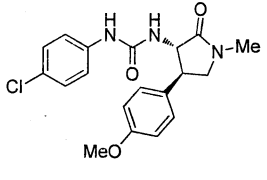
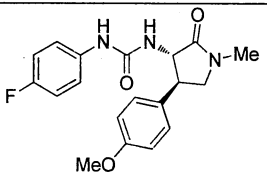
Bảng 47

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-2		(-)-1-(4-chlorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,11-3,21 (1H, m), 3,41-3,50 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, dd, $J = 10,9, 9,1$ Hz), 6,47 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,90 (1H, s), 8,67 (1H, s).

			MS (ESI+) m/z: 360 (MH+). [α]D28= -130 (c 0,10, EtOH)
1-3		(-)-1-(3,4-diflophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13-3,20 (1H, m), 3,42-3,51 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,45 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,98-7,03 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,53-7,60 (1H, m), 7,91 (1H, s), 8,76 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 362 (MH+). [α]D28= -149 (c 0,10, EtOH)
1-4		(-)-1-(2,4-diflophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,17 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,36-3,49 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,47 (1H, dd, J = 11,2, 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,19-7,25 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,93 (1H, s), 7,94-8,01 (1H, m), 8,28 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 362 (MH+). [α]D28= -126 (c 0,10, EtOH)

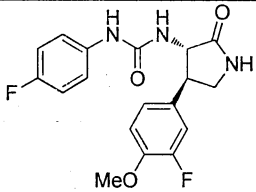
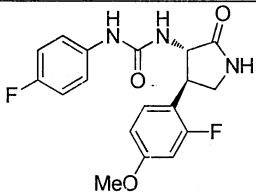
Bảng 48

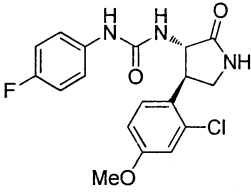
Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
-------	------	-------------	------

1-5		(-)-1-(4-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,14-3,21 (1H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,48 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,67 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,53 (2H, dd, J = 7,0, 2,1 Hz), 7,64 (2H, dd, J = 7,0, 2,1 Hz), 7,93 (1H, s), 9,09 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 351 (MH+). [α] _D 28 = -166 (c 0,10, EtOH)
1-6		(-)-1-(4-chlorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (3H, s), 3,29 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,43 (1H, q, J = 9,5 Hz), 3,54 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,53 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,71 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 374 (MH+). [α] _D 26 = -170 (c 0,10, EtOH)
1-7		1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (3H, s), 3,28 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,43 (1H, q, J = 9,5 Hz), 3,54 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,71 (3H, s), 4,47 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,46 (1H, d, J =

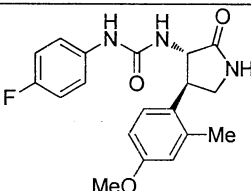
			9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, dd, J = 8,8, 4,8 Hz), 8,58 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 358(MH+).
--	--	--	--

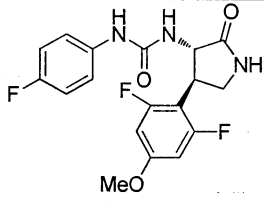
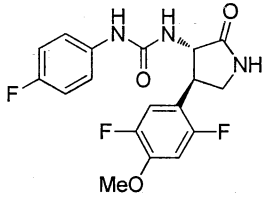
Bảng 49

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-8		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-(4-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13-3,20 (1H, m), 3,43-3,50 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,47 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-7,14 (4H, m), 7,29-7,37 (3H, m), 7,91 (1H, s), 8,58 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 362 (MH+). [α] _D 28= -130 (c 0,10, EtOH)
1-9		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-(4-fluorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,17 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,45 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,68 (1H, q, J = 9,8 Hz), 3,73 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 6,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74-6,80 (2H, m), 7,00-7,05 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,45 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,94 (1H, s), 8,59 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 362 (MH+). [α] _D 28= -99 (c 0,10, EtOH)

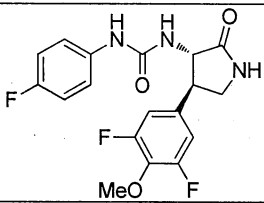
1-10		1-[(3S*,4R*)-4-(2-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,07 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,50 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,91 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (1H, s), 8,57 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 378 (MH ⁺).
------	---	---	--

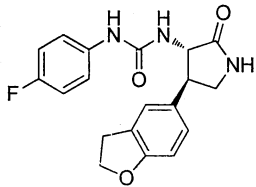
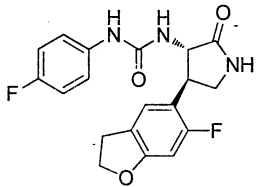
Bảng 50

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-11		(-)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27 (3H, s), 3,05 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,46 (1H, t, J = 8,4 Hz), 3,69 (3H, s), 3,74 (1H, dd, J = 9,8, 8,4 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,71 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,5, 3,0 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1H, s), 8,51 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 358 (MH ⁺). [α] _D ²³ = -187 (c 0,35, EtOH)

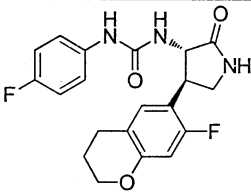
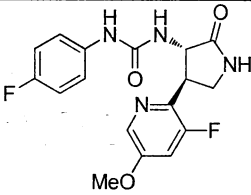
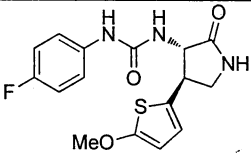
1-12		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,27-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,75 (3H, s), 3,79 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,66 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 380 (MH+). [α]_D28= -156 (c 0,10, EtOH)
1-13		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,43 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,72 (1H, q, J = 9,8 Hz), 3,80 (3H, s), 4,53 (1H, dd, J = 11,6, 8,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,00-7,10 (3H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 11,6, 8,6 Hz), 7,96 (1H, s), 8,62 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 380 (MH+). [α]_D28= -123 (c 0,10, EtOH)

Bảng 51

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-14		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,13-3,19 (1H, m), 3,45-3,56 (2H, m), 3,87 (3H, s),

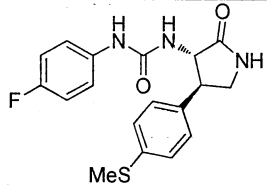
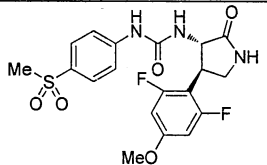
		oxopyrolidin-3-yl]- 3-(4-flophenyl)ure	4,49 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 6,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,61 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 380 (MH+). [α]D28= -111 (c 0,10, EtOH)
1-15		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,10 -3,18 (3H, m), 3,39-3,47 (2H, m), 4,40-4,49 (3H, m), 6,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,00-7,08 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,33-7,37 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,55 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 356 (MH+). [α]D28= -130 (c 0,10, EtOH)
1-16		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,09-3,18 (3H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,67 (1H, q, J = 10,0 Hz), 4,50- 4,57 (3H, m), 6,41 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,62 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,33-7,38 (3H, m), 7,93 (1H, s), 8,60 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 374 (MH+). [α]D28= -152 (c 0,10, EtOH)

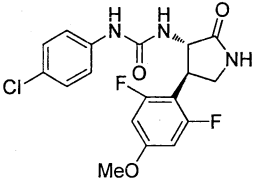
Bảng 52

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-17		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(7-flocroman-6-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,84-1,90 (2H, m), 2,60-2,73 (2H, m), 3,16 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,42 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,64 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,09 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,54 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,58 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 388 (MH+). [α] _D 28= -220 (c 0,10, EtOH)
1-18		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,38 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,47 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,83 (3H, s), 3,96 (1H, q, J = 9,5 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 10,4, 7,9 Hz), 6,48 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,01 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,29-7,35 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 11,6, 2,4 Hz), 7,95 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,62 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 363 (MH+). [α] _D 28= -142 (c 0,10, EtOH)
1-19		(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(5-metoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,49 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,60

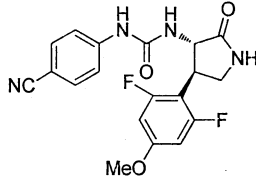
		yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure	(1H, q, J = 9,5 Hz), 3,78 (3H, s), 4,28 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,11 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,01-7,08 (2H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,64 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 350 (MH+). [α] _D 28 = -129 (c 0,10, EtOH)
--	--	-----------------------------	---

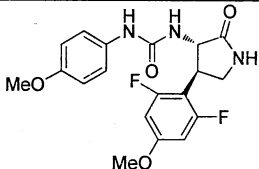
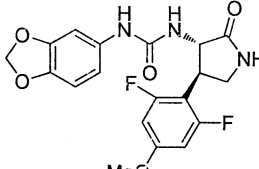
Bảng 53

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-20		(-)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-methylthiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,49 (3H, s), 3,20-3,27 (1H, m), 3,50-3,58 (2H, m), 4,54 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,42 (4H, m), 7,97 (1H, s), 8,61 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 360 (MH+). [α] _D 27 = -544 (c 0,26, DMSO)
1-21		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-methylsulfonylphenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,10 (3H, s), 3,29-3,31 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,79-3,87 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 11,0, 8,0 Hz), 6,70-6,78 (3H, m), 7,57 (2H, d, J = 9,2 Hz),

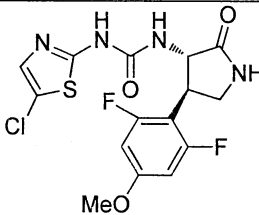
			7,72 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,09 (1H, s), 9,25 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 440 (MH+). [α]D27 = -138 (c 0,10, EtOH)
1-22		(-)-1-(4-chlorophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 4,56 (1H, t, J = 9,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,73 (2H, d, J = 12,0 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,06 (1H, s), 8,79 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 396 (MH+). [α]D27 = -195 (c 0,10, EtOH)

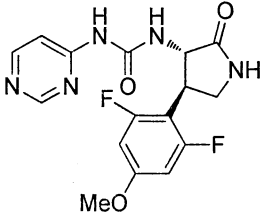
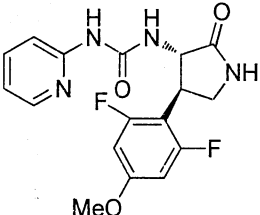
Bảng 54

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-23		(-)-1-(4-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,78-3,86 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 11,0, 8,0 Hz), 6,70-6,77 (3H, m), 7,51 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,63 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,09 (1H, s), 9,24 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 387(MH+). [α]D26 = -163 (c 0,10, EtOH)

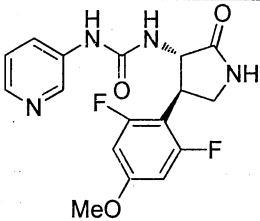
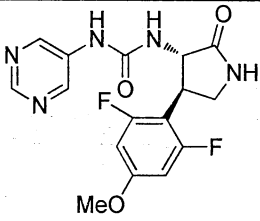
1-24		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-methoxyphenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,43 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,70–3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,55 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,71–6,79 (4H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (1H, s), 8,40 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 392 (MH+). [α] _D 28 = -168 (c 0,29, EtOH)
1-25		(-)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,43 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,72–3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,55 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 5,90 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 6,70–6,76 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,04 (1H, s), 8,50 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 406 (MH+). [α] _D 28 = -150 (c 0,30, EtOH)

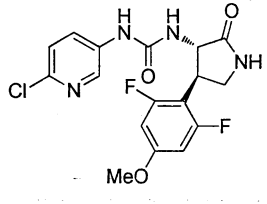
Bảng 55

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-26		(-)-1-(5-clothiazol-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28-3,31 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,82-3,91 (1H, m), 4,55

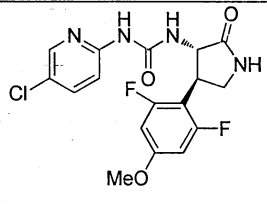
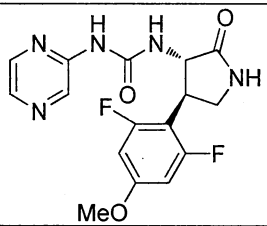
		metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure	(1H, dd, J = 9,8, 6,8 Hz), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,31 (1H, s), 8,11 (1H, s), 10,9 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 403 (MH+). [α]D27 = -88 (c 0,10, EtOH)
1-27		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(pyrimidin-4-yl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,75 (3H, s), 3,80-3,88 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 10,4, 8,0 Hz), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,86 (1H, brs), 8,14 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,70 (1H, s), 9,68 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 364 (MH+). [α]D29 = -180 (c 0,10, DMSO)
1-28		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(pyridin-2-yl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,30 (1H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,79-3,88 (1H, m), 4,58-4,63 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,90-6,93 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62-7,67 (1H, m), 8,10 (1H, m), 8,14-8,16 (1H, m), 8,37-8,43 (1H, m), 9,22 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 363 (MH+). [α]D27 = -188 (c 0,10, EtOH)

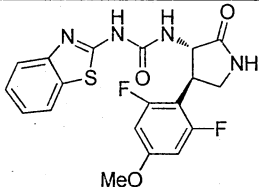
Bảng 56

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-29		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(pyridin-3-yl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28-3,31 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,82 (1H, q, J = 9,5 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,6, 4,9 Hz), 7,78-7,82 (1H, m), 8,07 (1H, s), 8,08-8,10 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,87 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 363 (MH+). [α] _D 27 = -168 (c 0,10, EtOH)
1-30		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(pyrimidin-5-yl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28-3,50 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,75-3,90 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 9,8, 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,78 (2H, s), 9,11 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 364 (MH+). [α] _D 28 = -139 (c 0,10, DMSO)

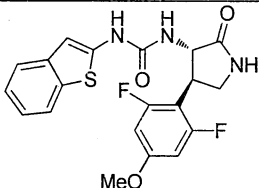
1-31		(-)-1-(6-chloropyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,28-3,31 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,83 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,70-6,79 (3H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 8,07 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,07 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 397 (MH⁺). [α]_D27 = -152 (c 0,10, EtOH)
------	---	---	---

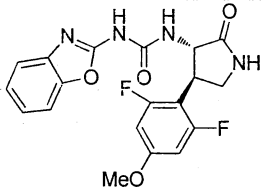
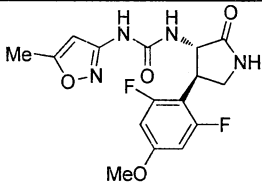
Bảng 57

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-32		(-)-1-(5-chloropyridin-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,29-3,35 (1H, m), 3,47 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,81 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,73-7,79 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,35 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 397 (MH⁺). [α]_D27 = -180 (c 0,10, EtOH)
1-33		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,36-3,30 (1H, m), 3,48 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s),

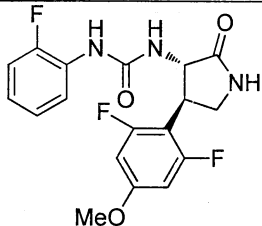
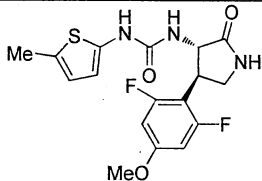
		oxopyrolidin-3-yl]- 3-(pyrazin-2-yl)ure	s), 3,85 (1H, q, J = 9,5 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,12 (1H, s), 8,16-8,22 (2H, m), 8,79 (1H, s), 9,51 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 364 (MH+). [α]D28 = -178 (c 0,10, DMSO)
1-34		(-)-1- (benzo[d]thiazol-2- yl)-3-[(3S*,4R*)- 4-(2,6-difluoro-4- methoxyphenyl)-2- oxopyrrolidin-3- yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 3,29-3,36 (1H, m), 3,48 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,75 (3H, s), 3,89 (1H, q, J = 9,2, Hz), 4,60 (1H, dd, J = 10,4, 9,2 Hz), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,06-7,23 (2H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,54-7,62 (1H, m), 7,83 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,14 (1H, s), 11,0 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 419 (MH+). [α]D28 = -164 (c 0,10, DMSO)

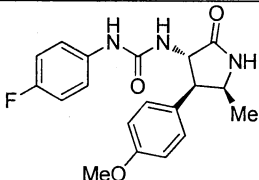
Bảng 58

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-35		(-)-1- (benzo[b]thiophen- 2-yl)-3- [(3S*,4R*)-4-(2,6- difluoro-4-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,75 (3H, s), 3,86 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 11,0, 8,6

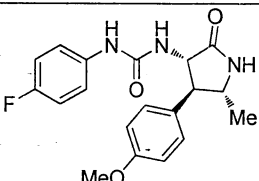
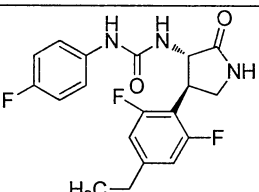
		metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure	Hz), 6,66 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,09 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, s), 10,1 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 418 (MH+). [α]D27 = -74 (c 0,10, EtOH)
1-36		(-)-1-(benzo[d]oxazol-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,32-3,38 (1H, m), 3,51 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,97 (1H, q, J = 9,5 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 9,8, 8,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,17-7,30 (2H, m), 7,46-7,57 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 7,3 Hz), 11,14 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 403 (MH+). [α]D28 = -158 (c 0,10, EtOH)
1-37		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(5-methylisoxazol-3-yl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,29 (3H, s), 3,27-3,32 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,84 (1H, m), 4,55 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,31 (1H, s), 6,70-6,81 (3H, m), 8,09 (1H, s), 9,44 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 367 (MH+). [α]D27 = -154 (c 0,10, EtOH)

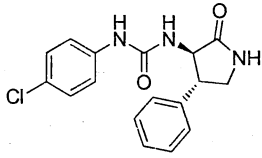
Bảng 59

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-38		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(2-fluorophenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29-3,35 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,67-3,74 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,57 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,75 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,88-6,96 (2H, m), 7,03 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,12-7,18 (1H, m), 7,93-7,98 (1H, m), 8,11 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz). MS (ESI+) m/z: 380 (MH+). [α] _D 27 = -152 (c 0,10, EtOH)
1-39		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(5-methylthiophen-2-yl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,25 (3H, s), 3,26-3,32 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,84 (1H, m), 4,53 (1H, dd, J = 9,2, 8,0 Hz), 6,17 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,38 (1H, br s), 6,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,3 Hz), 8,03 (1H, s), 9,42 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 382 (MH+). [α] _D 27 = -162 (c 0,10, EtOH)

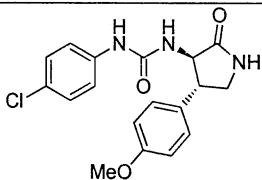
1-40		(-)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S*,4R*,5S*)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,68 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,64-3,71 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 4,79 (1H, dd, J = 12,1, 9,1 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,51 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 358 (MH⁺). [α]_D25 = -149 (c 0,22, EtOH).
------	---	--

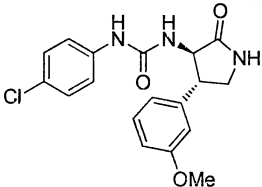
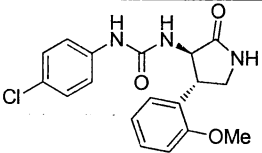
Bảng 60

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-41		(-)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S*,4R*,5R*)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 3,45-3,54 (1H, m), 3,71 (3H, s), 4,53 (1H, dd, J = 11,5, 8,5 Hz), 6,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99-7,03 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31-7,34 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,50 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 358 (MH⁺). [α]_D25 = -108 (c 0,39, EtOH).	
1-42		1-[(3S*,4R*)-4-(4-ethyl-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-4-fluorophenylurea ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,29-	

		oxopyrolidin-3-yl]- 3-(4-flophenyl)ure	3,36 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,86 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,48 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,01 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,30-7,34 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,68 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 378 (MH+).
1-43		(+)-1-(4- clophenyl)-3- [(3R*,4S*)-2-oxo- 4-phenylpyrrolidin- 3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 3,17-3,23 (1H, m), 3,49- 3,58 (2H, m), 4,51 (1H, dd, J = 11,2, 8,5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,21-7 25 (3H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,36-7,39 (4H, m), 7,94 (1H, s), 8,70 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 330 (MH+). [α] _D 25 = +122 (c 0,35, DMSO)

Bảng 61

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-44		(+)-1-(4- clophenyl)-3- [(3R*,4S*)-4-(4- metoxyphenyl)-2- oxopyrrolidin-3- yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 3,11-3,21 (1H, m), 3,41- 3,50 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H,

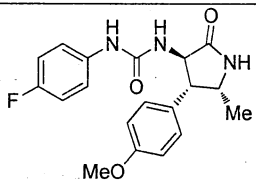
			d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, s), 8,67 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 360 (MH+). [α]D25 = +146 (c 0,30, EtOH)
1-45		(+)-1-(4-chlorophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(3-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,16-3,23 (1H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,52 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,97 (1H, s), 7,20-7,24 (3H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (1H, s), 8,68 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 360 (MH+). [α]D25 = +115 (c 0,35, DMSO)
1-46		(+)-1-(4-chlorophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(2-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,09 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,40-3,50 (1H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,72 (1H, dd, J = 11,2, 8,8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88-6,93 (1H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,20-7,24 (3H, m), 7,34-7,39 (3H, m), 7,88 (1H, s), 8,66 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 360 (MH+). [α]D25 = +110 (c 0,35, EtOH)

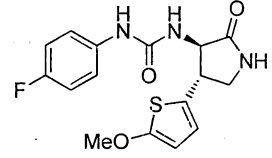
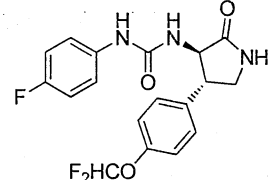
Bảng 62

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-47		(+)-1-[(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,75 (3H, s), 3,79 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,66 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 380 (MH+). [α] _D 28 +175 (c 0,10, EtOH)
1-48		(+)-1-(4-chlorophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (3H, s), 3,29 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,43 (1H, q, J = 9,5 Hz), 3,54 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,53 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,71 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 374 (MH+). [α] _D 25 = +162 (c 0,31, EtOH)
1-49		(+)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3R*,4S*,5S*)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,04 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 3,45-3,54 (1H, m), 3,71

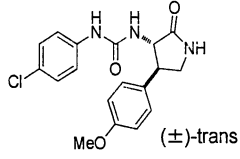
		5-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure	(3H, s), 4,53 (1H, dd, J = 11,5, 8,5 Hz), 6,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99-7,03 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31-7,34 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,50 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 358 (MH+). $[\alpha]_{\text{D}25} +116$ (c 0,38, EtOH).
--	--	---------------------------------	--

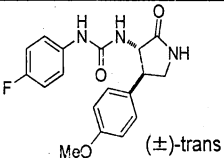
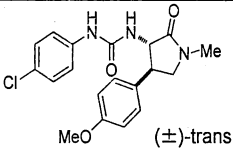
Bảng 63

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-50		(+)-1-(4-flophenyl)-3-[(3R*,4S*,5R*)-4-(4-metoxyphehyl)-5-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 0,68 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,64-3,71 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 4,79 (1H, dd, J = 12,1, 9,1 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,51 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 358 (MH+). $[\alpha]_{\text{D}25} +167$ (c 0,45, EtOH).

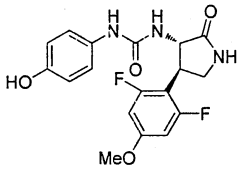
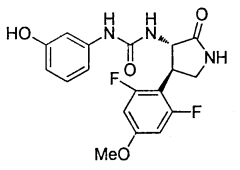
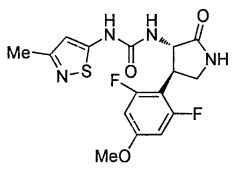
1-51		(+)-1-(4-florophenyl)-3-[(3R*,4S*)-4-(5-methoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,49 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,60 (1H, q, J = 9,5 Hz), 3,78 (3H, s), 4,28 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,11 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,04 (2H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,64 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 350 (MH+). [α] _D 25 = +122 (c 0,10, EtOH)
1-52		(+)-1-[(3R*,4S*)-4-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-florophenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,17-3,22 (1H, m), 3,47-3,57 (2H, m), 4,50 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,44 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,00-7,37 (1H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (1H, s), 8,57 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 380 (MH+). [α] _D 23 = +107 (c 0,35, EtOH)

Bảng 64

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-53		(±)-trans-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,11-3,21 (1H, m), 3,41-3,50 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, dd, J = 10,9, 9,1

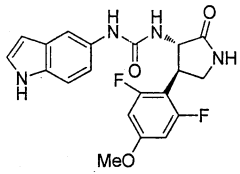
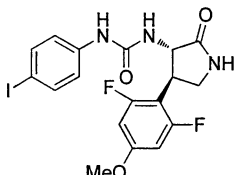
		yl]ure	Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, s), 8,67 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 360 (MH+).
1-54	 (±)-trans	(±)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,11-3,17 (1H, m), 3,38-3,48 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,45 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,38 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32-7,35 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,53 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 344 (MH+).
1-55	 (±)-trans	(±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[4-(4-metoxoxyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (3H, s), 3,29 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,43 (1H, q, J = 9,5 Hz), 3,54 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,53 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,71 (1H; s). MS (ESI+) m/z: 374 (MH+).

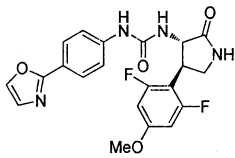
Bảng 65

Ex.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-56		1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-hydroxyphenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,26–3,31 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,72–3,79 (4H, m), 4,64 (1H, dd, J = 10,3, 7,8 Hz), 6,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,57–6,60 (2H, m), 6,73 (2H, d, J = 10,9 Hz), 7,06–7,09 (2H, m), 8,02 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,92 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 378 (MH ⁺).
1-57		1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxyphenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27–3,32 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,72–3,80 (4H, m), 4,56 (1H, dd, J = 10,9, 8,5 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 7,3, 1,8 Hz), 6,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 7,2, 1,8 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,9 Hz), 6,91–6,96 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,49 (1H, s), 9,16 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 378 (MH ⁺).
1-58		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-methylisothiazol-5-yl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,21 (3H, s), 3,27–3,32 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,75 (3H, s), 3,87 (1H, q, J = 9,6 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 9,6, 8,6 Hz), 6,46 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,16

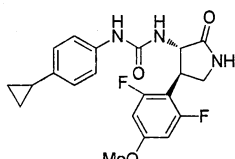
			(1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, s), 10,5 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 383 (MH+). [α]_D26 = -264 (c 0,03, EtOH)
--	--	--	---

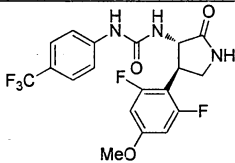
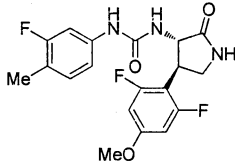
Bảng 66

Ex.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-59		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(1H-indol-5-yl)urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,30 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,77 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,27 (1H, brs), 6,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,71-6,77 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, t, J = 3,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,04 (1H, s), 8,31 (1H, s), 10,9 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 401 (MH+). [α]_D27 = -156 (c 0,11, EtOH)
1-60		1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-iodophenyl)urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,25-3,34 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,79 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 11, 8,6 Hz), 6,53-6,65 (1H, m), 6,79-6,77

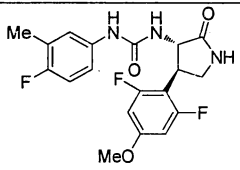
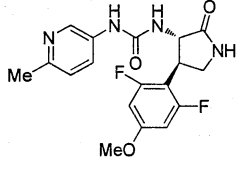
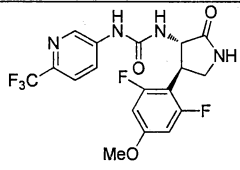
			(2H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,79-8,88 (1H, m). MS (ESI+) m/z: 488 (MH+).
1-61		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-[4-(oxazol-2-yl)phenyl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,82 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 10,4, 8,0 Hz), 6,64 (1H, brs), 6,71-6,78 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, s), 8,11 (1H, s), 9,02 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 429 (MH+). [α] _{D29} = -166 (c 0,15, EtOH)

Bảng 67

Ex.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-62		(-)-1-(4-cyclopropylphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 0,52-0,56 (2H, m), 0,81-0,87 (2H, m), 1,76-1,82 (1H, m), 3,29 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,77 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,70-6,76 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H,

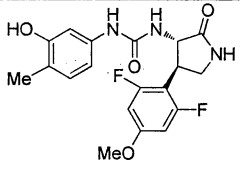
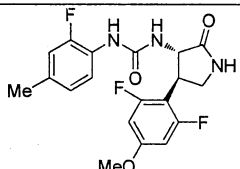
			d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,50 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 402 (MH+). [α] _{D25} = -157 (c 0,14, EtOH)
1-63		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29-3,35 (1H, m), 3,47 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,76 (3H, s), 3,80-3,88 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,50-7,55 (4H, m), 8,09 (1H, s), 9,11 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 430 (MH+). [α] _{D26} = -95 (c 0,13, EtOH)
1-64		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-fluoro-4-methylphenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,10 (3H, s), 3,25-3,35 (1H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 4,55 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,06 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 8,05 (1H, s), 8,77 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 394 (MH+). [α] _{D25} = -125 (c 0,13, EtOH)

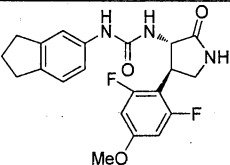
Bảng 68

Ex.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-65		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluoro-3-methylphenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,14 (3H, s), 3,26-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,75 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 4,55 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,07-7,12 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, m), 8,04 (1H, s), 8,57 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 394 (MH+). [α] _D 26 = -151 (c 0,14, EtOH)
1-66		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(6-methylpyridin-3-yl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,34 (3H, s), 3,25-3,34 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,77-3,85 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,72 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 377 (MH+). [α] _D 24 = -168 (c 0,22, EtOH)
1-67		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25-3,35 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,81-3,90 (1H, m), 4,59 (1H,

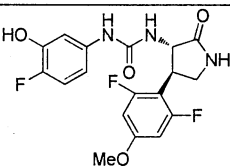
		3-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]ure	dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,06-8,11 (2H, m), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,36 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 431 (MH+). [α] _D 24= -236 (c 0,20, EtOH)
--	--	--	---

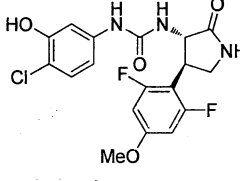
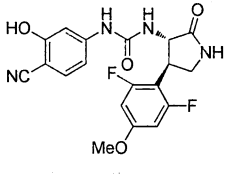
Bảng 69

Ex.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-68		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-methylphenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,98 (3H, s), 3,26-3,33 (1H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,31 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,39 (1H, s), 9,08 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 392 (MH+). [α] _D 25= -198 (c 0,15, EtOH)
1-69		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(2-fluoro-4-methylphenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,21 (3H, s), 3,26-3,33 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,66-3,74 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0

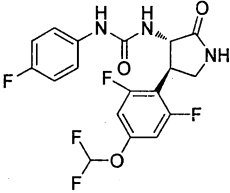
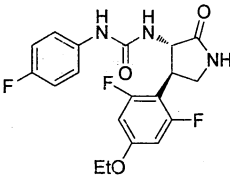
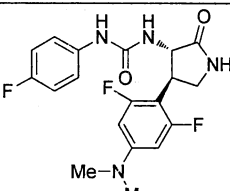
			Hz), 6,82-6,86 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,78 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,10 (1H, s), 8,27 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 394 (MH+). [α] _D 26 = -188 (c 0,12, EtOH)
1-70		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,90-1,99(2H, m), 2,74 (4H, q, J = 7,7 Hz), 3,26-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,72-3,80 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,37 (1H, td J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,25 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,45 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 402 (MH+). [α] _D 26 = -186 (c 0,26, EtOH)

Bảng 70

Ex.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-71		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,73-3,81 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,58-6,62 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 11,0, 9,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J

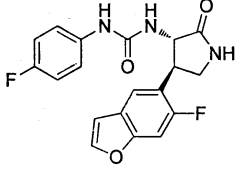
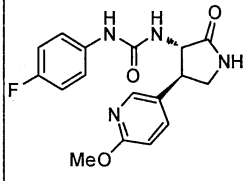
			= 7,9, 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,54 (1H, s), 9,65 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 396 (MH+). [α]_D26= -188 (c 0,12, EtOH)
1-72		(-)-1-(4-clo-3-hydroxyphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo—4-metoxoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,82 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,95 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 412 (MH+). [α]_D26= -189 (c 0,18, EtOH)
1-73		1-(4-xyano-3-hydroxyphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo—4-metoxoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,84 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,71-6,76 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, s), 9,08 (1H, s), 10,81 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 403 (MH+).

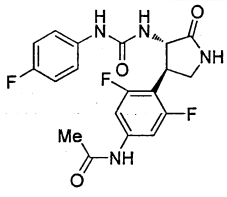
Bảng 71

Ex.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-74		1-((3S*,4R*)-4-((4-(difluoromethoxy)-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28–3,34 (1H, m), 3,46–3,50 (1H, m), 3,86 (1H, q, J = 9,7 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 10,9, 7,9 Hz), 6,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,99–7,08 (4H, m), 7,30–7,33 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 73,3 Hz), 8,09 (1H, br), 8,70 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 416 (MH+).
1-75		(-)-1-((3S*,4R*)-4-((4-ethoxy-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,25–3,34 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75–3,82 (1H, m), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 10,4, 8,3 Hz), 6,68–6,75 (1H, m), 6,71 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,01 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,34 (2H, dd, J = 9,0, 4,9 Hz), 8,03 (1H, s), 8,89 (1H, s) MS (ESI+) m/z: 394 (MH+). [α] _D 26 = -149 (c 0,13, EtOH)
1-76		1-((3S*,4R*)-4-((4-(dimethylamino)-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,87 (6H, s), 3,27 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,39 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,71 (1H, q, J = 10,0 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,34 (2H, d, J = 12,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 9,2 Hz),

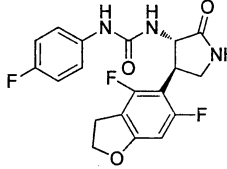
			6,98-7,04 (2H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,99 (1H, s), 8,71 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 393(MH+).
--	--	--	---

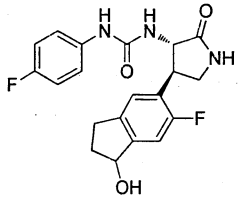
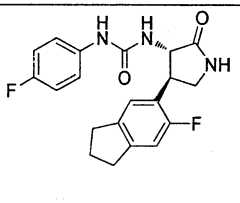
Bảng 72

Ex.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-77		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-flobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,21-3,26 (1H, m), 3,51-3,55 (1H, m), 3,80-3,87 (1H, m), 4,65 (1H, dd, J = 11,3, 8,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,34 (2H, dd, J = 9,0, 4,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,97 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,87 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 372 (MH+). [α] _D ²⁵ = -201 (c 0,10, EtOH)
1-78		(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,17-3,24 (1H, m), 3,42-3,52 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,47-4,52 (1H, m), 6,60 (1H, brs), 6,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (2H, dd, J = 9,2, 8,6 Hz), 7,35 (2H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,95 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, brs).

			MS (ESI+) m/z: 345 (MH+). [α] _D 26= -103 (c 0,12, EtOH)
1-79		(-)-N-(3,5-difluoro-4- {(3R*,4S*)-4-[3- (4- fluorophenyl)ureido]- 5-oxopyrrolidin-3- yl}phenyl)acetamidate	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 2,03 (3H, s), 3,28-3,35 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,81 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97- 7,04 (2H, m), 7,25-7,34 (4H, m), 8,06 (1H, s), 8,67 (1H, s), 10,26 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 407 (MH+). [α] _D 24= -31 (c 0,12, EtOH)

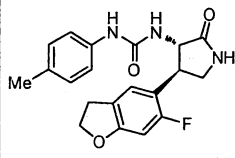
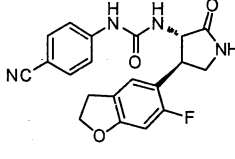
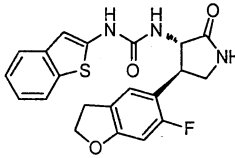
Bảng 73

Ex.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-80		1-[(3S*,4R*)-4- (4,6-difluoro-2,3- dihydrobenzofuran -5-yl)-2- oxopyrrolidin-3-yl]- 3-(4-fluorophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 3,18 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,28 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,42 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,79 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,62 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,48 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,62 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 8,03 (1H, s), 8,68 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 392 (MH+).

1-81		1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,74-1,81 (1H, m), 2,28-2,36 (1H, m), 2,62-2,69 (1H, m), 2,79-2,86 (1H, m), 3,18 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,46 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,74 (1H, q, J = 10,0 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 4,98 (1H, q, J = 6,3 Hz), 5,28 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,99-7,05 (3H, m), 7,33-7,38 (3H, m), 7,95 (1H, s), 8,79 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 388 (MH+).
1-82		1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,96-2,04 (2H, m), 2,80 (4H, q, J = 8,2 Hz), 3,18 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,45 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,72 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,99-7,05 (3H, m), 7,32-7,37 (3H, m), 7,94 (1H, s), 8,69 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 372 (MH+).

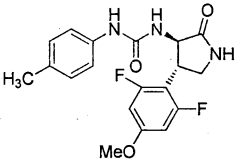
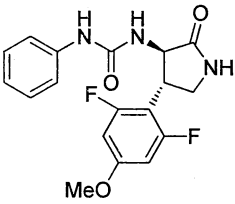
Bảng 74

Ex.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
--------	------	-------------	------

1-83		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,19 (3H, s), 3,11 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,15 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,42 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,61-3,68 (1H, m), 4,50-4,56 (3H, m), 6,46 (1H, brs), 6,62 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,92 (1H, s), 8,52 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 370 (MH+). [α] _D 28 = -158 (c 0,20, EtOH)
1-84		(-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,04-3,21 (3H, m), 3,43 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,66-3,73 (1H, m), 4,51-4,56 (3H, m), 6,63 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,29 (1H, brs), 7,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (1H, s), 9,70 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 381 (MH+). [α] _D 27 = -138 (c 0,12, EtOH)
1-85		(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,18 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,44 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,69-3,76 (1H, m), 4,52-4,56 (3H, m), 6,62-6,64 (2H, m), 7,01 (1H, brs), 7,07 (1H, dd, J = 7,9, 7,4

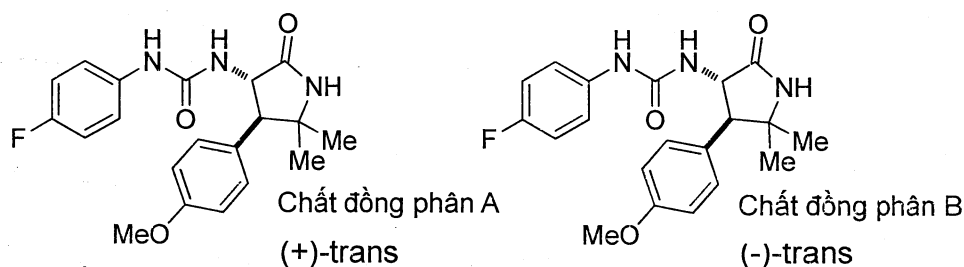
		oxopyrolidin-3-yl]ure	Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,9, 7,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,95 (1H, s), 10,21 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 412 (MH+). [α] _{D29} = -128 (c 0,14, EtOH)
--	--	-----------------------	---

Bảng 75

Ex.No.	Str.	Tên hóa học	P.D.
1-86		(+)-1-[(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,18 (3H, s), 3,29-3,49 (2H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,41 (1H, brd, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,51 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 376 (MH+). [α] _{D25} +108 (c 0,13, EtOH)
1-87		(+)-1-[(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,30 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,45 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,82 (m, 1H), 4,57 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,18 (2H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 7,32 (2H,

			d, J = 8,6 Hz), 8,06 (1H, s), 8,62 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 362 (MH+). $[\alpha]_{D24} = +153$ (c 0,10, EtOH)
--	--	--	---

Ví dụ 2-1



(+)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphephenyl)-5,5-dimetyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure

(-)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphephenyl)-5,5-dimetyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure

Phương pháp giống như trong ví dụ 1-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit (±)-trans-4-(4-metoxyphephenyl)-5,5-dimetyl-2-oxopyrolidin-3-carboxylic thay cho axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được (±)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphephenyl)-5,5-dimetyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure.

(±)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphephenyl)-5,5-dimetyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure thu được được đem phân giải quang học bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao (metyl tert-butyl ete : etanol = 4 : 1, tốc độ dòng: 15,0 ml) bằng cách sử dụng cột để tách các chất đồng phân đối ảnh (Daicel Corporation, CHIRALPAK ID). Mỗi chất đồng phân A(+) có thời gian lưu là 6,94 phút và chất đồng phân B(-) có thời gian lưu là 16,14 phút là các hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Chất đồng phân A(+):

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 0,78 (3H, s), 1,22 (3H, s), 3,26 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,72 (3H, s), 4,88 (1H, dd, J = 12,1, 9,1 Hz), 6,31 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H,

dd, $J = 9,1, 4,8$ Hz), 8,01 (1H, s), 8,48 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 372 (MH+).

$[\alpha]_{D25} = +133$ (c 0,21, CHCl₃)

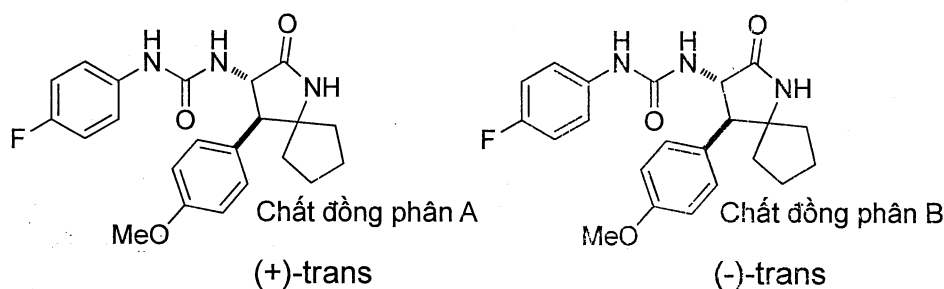
Chất đồng phân B(-):

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (3H, s), 1,22 (3H, s), 3,26 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 3,72 (3H, s), 4,88 (1H, dd, $J = 12,1, 9,1$ Hz), 6,31 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,02 (2H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,34 (2H, dd, $J = 9,1, 4,8$ Hz), 8,01 (1H, s), 8,48 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 372 (MH+).

$[\alpha]_{D25} = -147$ (c 0,21, CHCl₃)

Ví dụ 3-1



(+)-trans-1-(4-Flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonan-3-yl]urea

(-)-trans-1-(4-Flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonan-3-yl]urea

Phương pháp giống như trong ví dụ 1-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit ($\pm$)-trans-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonane-3-carboxylic thay cho axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-carboxylic để thu được ($\pm$)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonan-3-yl]urea. ($\pm$)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]nonan-3-yl]urea thu được được đem phân giải quang học bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao (metyl tert-butyl ete : ethanol = 4 : 1, tốc độ dòng: 20,0 ml) bằng cách sử dụng cột để tách các chất đồng phân đối ảnh (CHIRALPAK ID). Mỗi chất đồng phân A(+) có thời gian lưu là 9,02 phút và chất đồng phân B(-)

) có thời gian lưu là 14,27 phút là các hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Chất đồng phân A(+):

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,05-1,81 (8H, m), 3,45 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 3,71 (3H, s), 4,82 (1H, dd, $J = 12,1, 9,1$ Hz), 6,31 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,02 (2H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,34 (2H, dd, $J = 9,1, 4,8$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,47 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 398 (MH+).

HRMS (ESI+) đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH+): tính được, 398,18799; tìm thấy, 398,18738.

$[\alpha]_{\text{D}24} = +124$ (c 0,31, CHCl_3).

Chất đồng phân B(-):

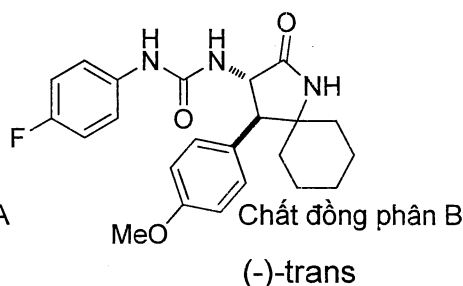
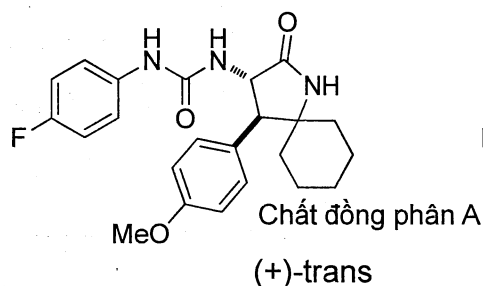
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,05-1,81 (8H, m), 3,45 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 3,71 (3H, s), 4,82 (1H, dd, $J = 12,1, 9,1$ Hz), 6,31 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,02 (2H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,34 (2H, dd, $J = 9,1, 4,8$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,47 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 398 (MH+).

HRMS (ESI+) đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH+): tính được, 398,18799; tìm thấy, 398,18880.

$[\alpha]_{\text{D}24} = -125$ (c 0,31, CHCl_3).

Ví dụ 4-1



(+)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphehyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]ure

(-)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphehyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-

yl]ure

Phương pháp giống như trong ví dụ 1-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit ($\pm$)-trans-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decane-3-carboxylic thay cho axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic để thu được ($\pm$)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]ure. ($\pm$)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphenyl)-2-oxo-1-azaspiro[4.5]decan-3-yl]ure thu được được đem phân giải quang học bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao (metyl tert-butyl ete : etanol = 85 : 15, tốc độ dòng: 15,0 ml) bằng cách sử dụng cột để tách các chất đồng phân đối ảnh (CHIRALPAK ID). Mỗi chất đồng phân A(+) có thời gian lưu là 12,16 phút và chất đồng phân B(-) có thời gian lưu là 17,07 phút là các hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Chất đồng phân A(+):

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 0,55-0,67 (1H, m), 0,76-0,92 (1H, m), 1,29-1,71 (8H,m), 3,14 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,72 (3H, s), 4,89 (1H, dd, $J = 12,2, 8,6$ Hz), 6,31 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,02 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,34 (2H, dd, $J = 9,1, 4,8$ Hz), 8,01 (1H, s), 8,48 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 412 (MH+).

HRMS (ESI+) đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH+): tính được, 412,20364; tìm thấy, 412,20364.

$[\alpha]_{\text{D}25} = +133$ (c 0,32, CHCl_3).

Chất đồng phân B(-):

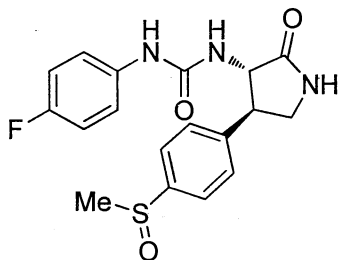
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 0,55-0,67 (1H, m), 0,76-0,92 (1H, m), 1,29-1,71 (8H, m), 3,14 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,72 (3H, s), 4,89 (1H, dd, $J = 12,2, 8,6$ Hz), 6,31 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,02 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,34 (2H, dd, $J = 9,1, 4,8$ Hz), 8,01 (1H, s), 8,48 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 412 (MH+).

HRMS (ESI+) đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH+): tính được, 412,20364; tìm thấy, 412,20416.

$[\alpha]_{\text{D}25} = -137$ (c 0,31, CHCl_3).

Ví dụ 5-1



(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metylsulfinylphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure

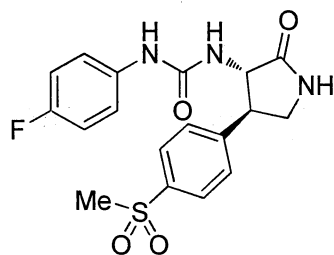
Axit meta-cloperoxybenzoic (mCPBA) (70 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metylthiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure (100 mg) trong diclometan (5 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng dung dịch hỗn hợp diclometan-metanol. Phần chiết được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : metanol = 5 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (85 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,71 (3H, s), 3,23 (1H, t, $J = 9,4$ Hz), 3,50-3,68 (2H, m), 4,55 (1H, dd, $J = 11,5, 8,5$ Hz), 6,47 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,58-7,64 (4H, m), 7,97 (1H, s), 8,59 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 376 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}26} = -168$ (c 0,14, EtOH).

Ví dụ 6-1



(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metylsulfonylphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure

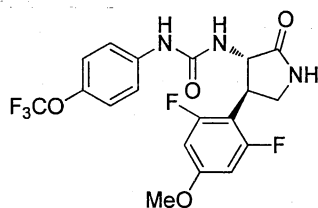
Axit meta-cloperoxybenzoic (mCPBA) (140 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metylthiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure (84 mg) trong diclometan (5 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng dung dịch hỗn hợp diclometan-metanol. Phần chiết được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : metanol = 5 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (67 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,19 (3H, s), 3,25 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 3,55 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,64-3,72 (1H, m), 4,57 (1H, dd, $J = 10,9, 8,5$ Hz), 6,49 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,68 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,87 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,00 (1H, s), 8,61 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 392 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}26} = -189$ (c 0,14, EtOH).

Ví dụ 7-1



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-[4-(triflometoxy)phenyl]ure

4-(triflometoxy)phenyl isoxyanat (36 μL) được bổ sung vào dung dịch chứa (-)-(3S*,4R*)-3-amino-4-(2,6-diflo-4-metoxoxyphenyl)pyrolidin-2-on (58 mg) trong tetrahydrofuran (2,4 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng này được cô, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl

axetat = 9 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (94 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,44 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,74 (3H, s), 3,76-3,84 (1H, m), 4,57 (1H, dd, $J = 10,4, 8,6$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,06 (1H, s), 8,89 (1H, s).

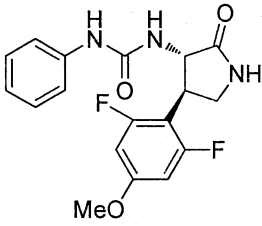
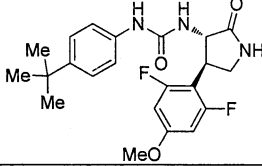
MS (ESI+) m/z : 446 (MH+).

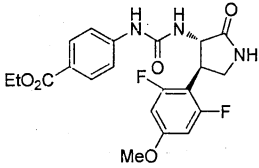
$[\alpha]_{\text{D}27} = -150$ (c 0,10, EtOH).

Phương pháp giống như trong ví dụ 7-1 được thực hiện bằng cách sử dụng isoxyanat tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ 7-2 đến 7-14 sau.

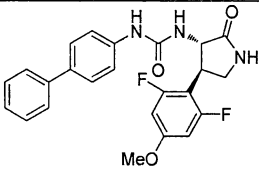
Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 76 đến 80.

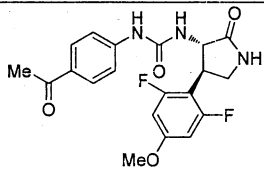
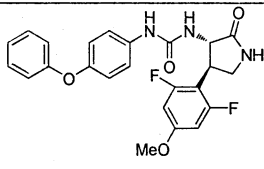
Bảng 76

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-2		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,30 (1H, t, $J = 9,8$ Hz), 3,45 (1H, t, $J = 9,8$ Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,82 (m, 1H), 4,57 (1H, dd, $J = 11,0, 8,6$ Hz), 6,46 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 6,86 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,18 (2H, dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,06 (1H, s), 8,62 (1H, s). MS (ESI+) m/z : 362 (MH+). $[\alpha]_{\text{D}27} = -162$ (c 0,10, EtOH)
7-3		(-)-1-[4-(tert-butyl)phenyl]-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (9H, s), 3,27-3,48

		[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure	(2H, m), 3,71-3,80 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,0 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,17-7,23 (4H, m), 8,04 (1H, s), 8,51 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 418 (MH+). [α] _D 27 = -117 (c 0,11, EtOH)
7-4		Etyl este của axit (-)-4-{(3S*,4R*)-3-[4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ureido}benzoic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,28-3,39 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,78-3,86 (1H, m), 4,23 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, s), 9,13 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 434 (MH+). [α] _D 27 = -161 (c 0,10, EtOH)

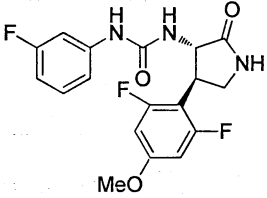
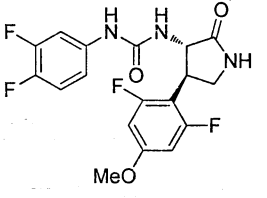
Bảng 77

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-5		(-)-1-[(1,1'-biphenyl)-4-yl]-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29-3,34 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,75 (3H, s), 3,81 (1H, q, J = 8,6 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 8,6, 8,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74

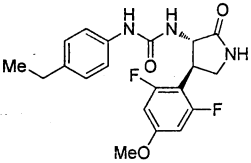
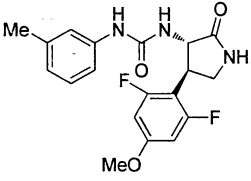
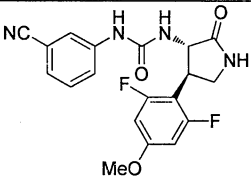
		yl]ure	(2H, d, J = 10,4 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,38-7,43 (4H, m), 7,50 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,07 (1H, s), 8,75 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 438 (MH+). [α] _{D27} = -168 (c 0,10, EtOH)
7-6		(-)-1-(4-oxet-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,45 (3H, s), 3,26-3,31 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,74 (3H, s), 3,81 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 9,2, 8,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,07 (1H, s), 9,11 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 404 (MH+). [α] _{D27} = -153 (c 0,10, EtOH)
7-7		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,30 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,79 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,57 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,88-6,91 (4H, m), 7,05 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,30-7,35 (4H, m), 8,05 (1H, s), 8,67 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 454 (MH+). [α] _{D27} = -163 (c

			0,10, EtOH)
--	--	--	-------------

Bảng 78

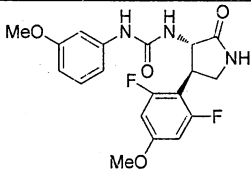
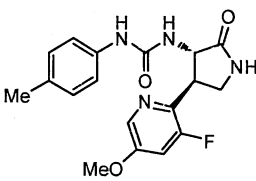
Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-8		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28-3,33 (1H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,81 (1H, q, J = 9,5 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,64-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17-7,23 (1H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 8,07 (1H, s), 8,90 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 380 (MH ⁺). [α] _D 27 = -152 (c 0,10, EtOH)
7-9		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3,4-diflophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,36 (1H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,81 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 9,2, 8,6 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97-7,03 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 8,06 (1H, s), 8,91 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 398 (MH ⁺). [α] _D 27 = -138 (c 0,10, EtOH)

Bảng 79

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-10		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-ethylphenyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,11 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,49 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,30 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,77 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,53 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 390 (MH ⁺). [α] _D 27 = -134 (c 0,10, EtOH)
7-11		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(m-tolyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,20 (3H, s), 3,27-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,82 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,69 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,02-7,10 (2H, m), 7,18 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,53 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 376 (MH ⁺). [α] _D 25 = -135 (c 0,22, EtOH)
7-12		(-)-1-(3-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25-3,35 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,78-3,87 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz)

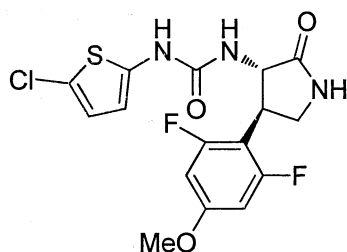
		oxopyrolidin-3-yl]ure	Hz), 7,30-7,33 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,52-7,57 (1H, m), 7,85 (1H, s), 8,07 (1H, s), 9,08 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 387 (MH+). [α] _D 25 = -86 (c 0,13, EtOH)
--	--	-----------------------	--

Bảng 80

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
7-13		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3-methoxyphenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,67 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,80 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,43-6,47 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,80-6,83 (1H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,63 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 392 (MH+). [α] _D 26 = -173 (c 0,14, EtOH)
7-14		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,18 (3H, s), 3,38 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,47 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,83 (3H, s), 3,90-4,01 (1H, m), 4,50 (1H, dd, J = 10,1, 8,3 Hz), 6,51 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,98 (2H, J = 8,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 12,2, 2,4 Hz), 7,93 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,53 (1H, s).

			MS (ESI+) m/z: 359 (MH+). [α]D26= -177 (c 0,10, EtOH)
--	--	--	---

Ví dụ 8-1



(-)-1-(5-chlorothiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea

Triethylamin (51 μ L) và diphenylphosphoryl azit (83 μ L) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 5-chlorothiophen-2-carboxylic (60 mg) trong toluen (3,7 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nhiệt độ phản ứng được gia nhiệt lên đến 100°C, và sau đó, dung dịch phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. (-)-(3S*,4R*)-3-amino-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-on (71 mg) được bổ sung vào và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (45 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,80-3,88 (1H, m), 4,52 (1H, dd, J = 11,0, 9,2 Hz), 6,20 (1H, d, J = 4,3 Hz), 6,71-6,81 (4H, m), 8,06 (1H, s), 9,94 (1H, s).

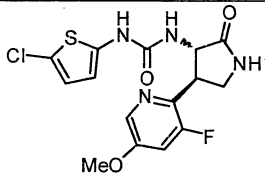
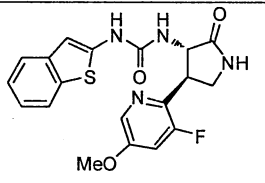
MS (ESI+) m/z: 402 (MH+).

[α]D27= -135 (c 0,11, EtOH)

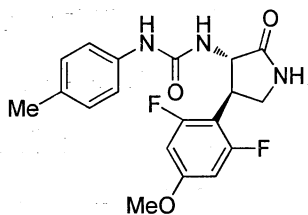
Phương pháp giống như trong ví dụ 8-1 được thực hiện bằng cách sử dụng chất axit carboxylic và amin tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ 8-2 đến 8-3 sau. Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong bảng 81.

Bảng 81

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
-------	------	-------------	------

8-2		(-)-1-(5-chlorothiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,30-3,37 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,83 (3H, s), 3,96-4,03 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,05-6,15 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,00-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 11,6, 2,4 Hz), 7,89 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,3-10,6 (1H, m). MS (ESI+) m/z: 385 (MH⁺). $[\alpha]_{\text{D}26} = -166$ (c 0,10, EtOH)
8-3		(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-methoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,39 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,49 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,83 (3H, s), 4,00-4,07 (1H, m), 4,57 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,65 (1H, s), 6,98-7,06 (1H, m), 7,08 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,38-7,42 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,98 (1H, s), 8,20-8,23 (1H, m), 10,19 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 401 (MH⁺). $[\alpha]_{\text{D}27} = -157$ (c 0,11, EtOH)

Ví dụ 9-1



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea

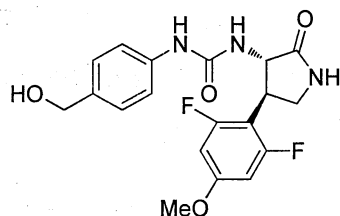
Phương pháp giống như trong ví dụ 8-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit 4-metyl benzoic thay cho axit 5-clothiophen-2-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,18 (3H, s), 3,29-3,49 (2H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, $J = 11,0, 8,6$ Hz), 6,41 (1H, brd, $J = 8,6$ Hz), 6,73 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,04 (1H, s), 8,51 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 376 (MH $^+$).

$[\alpha]_{\text{D}27} = -144$ (c 0,10, EtOH)

Ví dụ 10-1



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-[4-(hydroxymethyl)phenyl]urea

Nhôm diisobutyl hydrua (1,0 ml, dung dịch hexan 1,04 mol/l) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl este của axit (-)-4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ureido}benzoic (87 mg) trong diclometan (2,5 ml) đồng thời làm lạnh bằng nước đá để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Dung dịch nước kali natri tartrat 10% và etyl axetat được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung

môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : metanol = 50 : 1 tiếp theo là etyl axetat : metanol = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (66 mg).

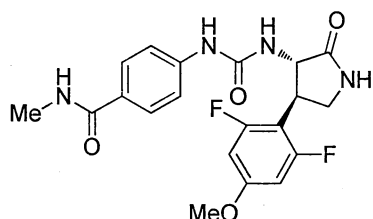
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,30 (1H, dd, $J = 9,8, 9,2$ Hz), 3,44 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,75 (3H, s), 3,75-3,81 (1H, m), 4,36 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,56 (1H, dd, $J = 11,0, 8,6$ Hz), 4,99 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 6,43 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,73 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,27 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,05 (1H, s), 8,58 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 392 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}27} = -159$ (c 0,10, EtOH)

Ví dụ 11-1

Công thức hóa học 132



(-)-4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ureido}-N-metylbenzamidit

Dung dịch nước natri hydroxit 2 mol/l (0,28 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl este của axit (-)-4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ureido}benzoic (100 mg) trong metanol (2,4 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 9 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, dung dịch axit clohydric 1 mol/l được bổ sung vào cặn đồng thời làm lạnh bằng nước đá để làm cho hỗn hợp này axit (độ pH: 1), và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được axit 4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ureido}benzoic là hợp chất trung gian.

2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat methanaminium (HATU) (92 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-{3-

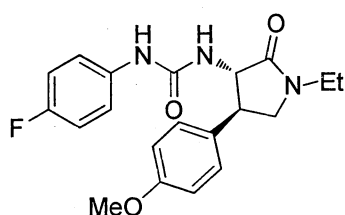
[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ureido}benzoic thu được (45 mg), metylamin (45 μ L, dung dịch nước 12 M/L), và diisopropyl etyl amin (DIEA) (40 μ L) trong N,N-dimetylformamit (1,1 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (17 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,72 (3H, s), 3,55-3,25 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 4,52-4,61 (1H, m), 6,61 (1H, brs), 6,70-6,79 (2H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,63-7,71 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,16-8,23 (1H, brs), 8,93 (1H, brs).

MS (ESI-) m/z: 417 (M-H)-.

$[\alpha]_{\text{D}28} = -159$ (c 0,10, DMSO)

Ví dụ 12-1



(-)-1-[(3S*,4R*)-1-etyl-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure

Axit trifloaxetic (0,4 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit [(3S*,4R*)-1-etyl-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic (63 mg) trong diclometan (2 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào cặn để điều chỉnh độ pH của lớp nước đến 9. 4-flophenyl isoxyanat (20 μ L) được bổ sung vào dung dịch có hai lớp này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được

tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 4 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (48 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,21 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,31-3,45 (2H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 3,71-3,77 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,24 (1H, dd, $J = 9,8, 6,7$ Hz), 6,13 (1H, brs), 6,76 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,06-7,10 (2H, m), 7,24 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,84 (1H, brs).

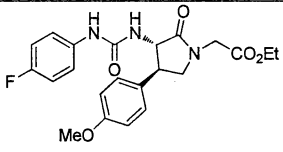
MS (ESI+) m/z : 372 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}24} = -135$ (c 0,30, EtOH).

Phương pháp giống như trong ví dụ 12-1 được thực hiện bằng cách sử dụng chất Boc tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ 12-2 đến 12-15 sau.

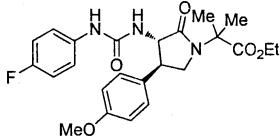
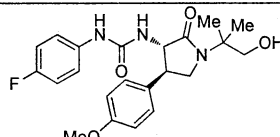
Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 82 đến 87.

Bảng 82

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
12-2		Etyl este của axit 2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)]axetic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,29 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,61 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,72 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,79 (3H, s), 3,81-3,89 (1H, m), 3,95 (1H, d, $J = 17,8$ Hz), 4,17-4,25 (2H, m), 4,37 (1H, d, $J = 17,8$ Hz), 4,39-4,43 (1H, m), 6,12 (1H, brs), 6,73 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,27 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,80 (1H, brs). MS (ESI+) m/z : 430

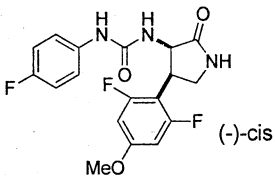
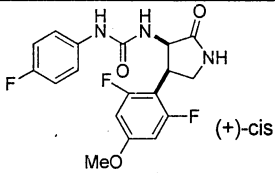
			(MH ⁺).
--	--	--	---------------------

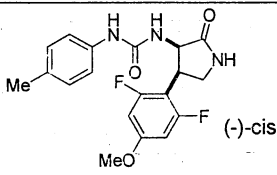
Bảng 83

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
12-3		Etyl este của axit 2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-(4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-(4-(4-fluorophenyl)ureido)]-3-methylpropionic	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,52 (3H, s), 1,57 (3H, s) 3,38 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,68 (1H, q, J = 9,2 Hz), 3,79 (3H, s), 3,83 (1H, t, J = 8,6 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,80 (1H, dd, J = 11,6, 9,2 Hz), 5,87 (1H, brd, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, t, J = 9,2 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,88 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 458 (MH ⁺).
12-4		(-)-1-(4-(4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-3-(4-fluorophenyl)ureido)-1-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-methylpropan-2-ylure	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 1,39 (3H, s), 1,41 (3H, s), 3,42-3,53 (2H, m), 3,71 (1H, q, J = 9,6 Hz), 3,80 (3H, s), 3,98-4,06 (2H, m), 4,17-4,24 (2H, m), 6,49 (1H, brs), 6,70-6,75 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03-7,08 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz),

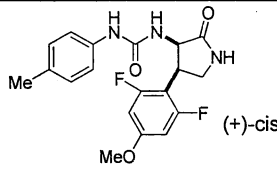
			7,56 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 416 (MH+). $[\alpha]_{D27} = -113$ (c 0,31, EtOH).
--	--	--	---

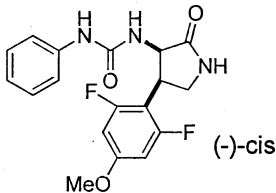
Bảng 84

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
12-5		(-)-1-[4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,13 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,31 (3H, s), 3,72–3,76 (1H, m), 4,18–4,23 (1H, m), 4,61 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 6,04 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,66 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97–7,05 (2H, m), 7,22–7,26 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,65 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 380 (MH+). $[\alpha]_{D25} -239$ (c 0,10, EtOH)
12-6		(+)-1-[4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,13 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,31 (3H, s), 3,72–3,76 (1H, m), 4,18–4,23 (1H, m), 4,61 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 6,04 (1H, d, J = 6,7 Hz),

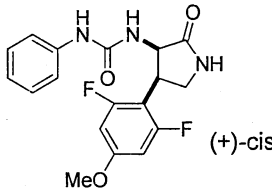
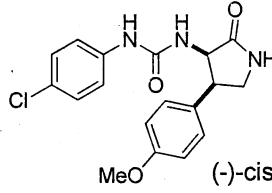
			6,66 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97–7,05 (2H, m), 7,22–7,26 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,65 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 380 (MH+). [α] _D 25 +188 (c 0,10, EtOH)
12-7	 (-)-1-[4-(2,6-diflo- 4-metoxypheyl)- 2-oxopyrrolidin-3- yl]-3-(p-tolyl)ure	(-)-1-[4-(2,6-diflo- 4-metoxypheyl)- 2-oxopyrrolidin-3- yl]-3-(p-tolyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,17 (3H, s), 3,12 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,71 (3H, s), 3,72–3,76 (1H, m), 4,17–4,23 (1H, m), 4,61 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 6,01 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,66 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,49 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 376 (MH+). [α] _D 26 –142 (c 0,12, EtOH)

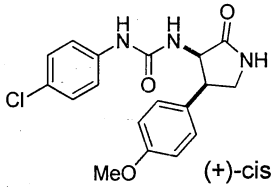
Bảng 85

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
12-8	 (+)-1-[4-(2,6-diflo- 4-metoxypheyl)- 2-oxopyrrolidin-3- yl]-3-(p-tolyl)ure	(+)-1-[4-(2,6-diflo- 4-metoxypheyl)- 2-oxopyrrolidin-3- yl]-3-(p-tolyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,17 (3H, s), 3,12 (1H, d, J = 10,4 Hz),

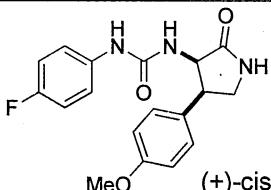
		yl]-3-(p-tolyl)ure	3,71 (3H, s), 3,72–3,76 (1H, m), 4.17–4.23 (1H, m), 4,61 (1H, dd, $J = 9,8, 6,7$ Hz), 6,01 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 6,66 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 6,97 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,11 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,04 (1H, s), 8,49 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 376 (MH+). $[\alpha]_{D26} +125$ (c 0,11, EtOH)
12-9	 (-)-cis	(-)-1-[4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylure	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,13 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 3,71 (3H, s), 3,74 (1H, dd, $J = 10,4, 8,6$ Hz), 4,21 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 4,62 (1H, dd, $J = 9,8, 6,7$ Hz), 6,08 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 6,66 (2H, d, $J = 13,8$ Hz), 6,85 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,17 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,23 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 8,06 (1H, s), 8,62 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 362 (MH+). $[\alpha]_{D26} -201$ (c 0,10, EtOH)

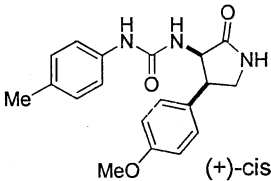
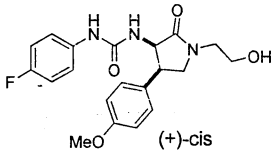
Bảng 86

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
12-10		(+)-1-[4-(2,6-diflo—4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,71 (3H, s), 3,74 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,21 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 9,8, 7,3 Hz), 6,08 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,66 (2H, d, J = 13,8 Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,17 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,23 (2H, t, J = 7,3 Hz), 8,05 (1H, s), 8,62 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 362 (MH+). [α] _D 26 +242 (c 0,10, EtOH)
12-11		(-)-1-(4-clophenyl)-3-[4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29 (1H, t, J = 7,4 Hz), 3,67-3,72 (5H, m), 4,59 (1H, t, J = 6,7 Hz), 5,80 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,10 (1H, s), 8,74 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 360 (MH+).

			[α]D25 -260 (c 0,10, EtOH)
12-12	 (+)-cis	(+)-1-(4-chlorophenyl)-3-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29 (1H, t, J = 7,4 Hz), 3,67-3,72 (5H, m), 4,59 (1H, t, J = 6,7 Hz), 5,80 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,10 (1H, s), 8,74 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 360 (MH+). [α]D25 +235 (c 0,10, EtOH)

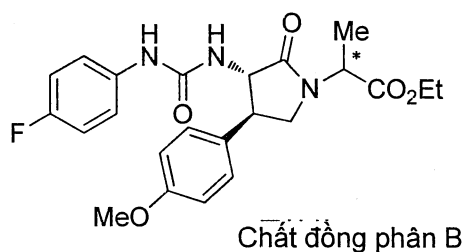
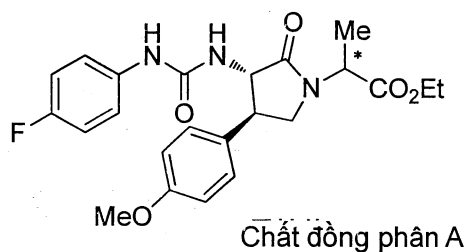
Bảng 87

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
12-13		(+)-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,25-3,29 (1H, m), 3,68-3,72 (5H, m), 4,59 (1H, t, $J = 6,7$ Hz), 5,69 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,00-7,06 (4H, m), 7,28-7,31 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,59 (1H, s). MS (ESI+) m/z : 344 (MH+).

			[α]D25 +288 (c 0,10, EtOH)
12-14	 (+)-1-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea	(+)-1-[4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,19 (3H, s), 3,26-3,29 (1H, m), 3,69-3,71 (5H, m), 4,59 (1H, t, J = 6,7 Hz), 5,67 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,44 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 340 (MH+). [α]D25 +177 (c 0,12, EtOH)
12-15	 (+)-1-(4-flophenyl)-3-[1-(2-hydroxyethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	(+)-1-(4-flophenyl)-3-[1-(2-hydroxyethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29-3,39 (2H, m), 3,46 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,57 (2H, q, J = 5,5 Hz), 3,66 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,69 (3H, s), 3,86 (1H, dd, J = 10,4, 6,7 Hz), 4,69 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,86 (1H, brs), 5,76 (1H, brs), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,00-7,06 (4H, m), 7,29 (2H, dd, J = 9,2, 5,5 Hz), 8,65 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 388 (MH+).

			$[\alpha]_{D25} +155$ (c 0,11, EtOH)
--	--	--	--------------------------------------

Ví dụ 13-1



Etyl este của axit 2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-Flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic

Axit trifloaxetic (3 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-{(3S*,4R*)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic (651 mg) trong diclometan (12 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và etyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào cặn để điều chỉnh độ pH của lớp nước đến 9. 4-flophenyl isoxyanat (180 μ L) được bổ sung vào dung dịch có hai lớp này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : hexan = 1 : 1 tiếp theo là 1 : 3), để thu được chất đồng phân A (298 mg) là phần phân cực thấp và chất đồng phân B (276 mg) là phần phân cực cao là các hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Chất đồng phân A:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,48 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 3,35 (1H, t, $J = 11,0$ Hz), 3,56-3,64 (1H, m), 3,75 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,79 (3H, s), 4,13-4,21 (2H, m), 4,84 (1H, q, $J = 7,4$ Hz), 5,02 (1H, dd, $J = 11,6, 9,2$ Hz), 5,65 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,78 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,14 (2H, dd, $J = 4,9, 9,2$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,87 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 444 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}25} = -102$ (c 0,21, EtOH).

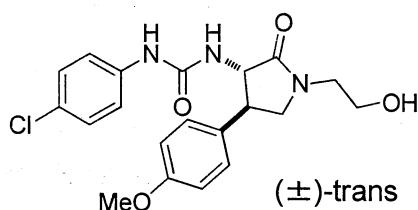
Chất đồng phân B:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,28 (3H, t, $J = 6,7$ Hz), 1,52 (3H, d, $J = 7,9$ Hz), 3,52 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,77-3,88 (2H, m), 4,16-4,22 (3H, m), 4,90 (1H, q, $J = 7,9$ Hz), 6,13 (1H, brd, $J = 6,7$ Hz), 6,72-6,77 (2H, m), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,04-7,08 (2H, m), 7,26 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,72 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 444 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}25} = -94$ (c 0,21, EtOH).

Ví dụ 14-1



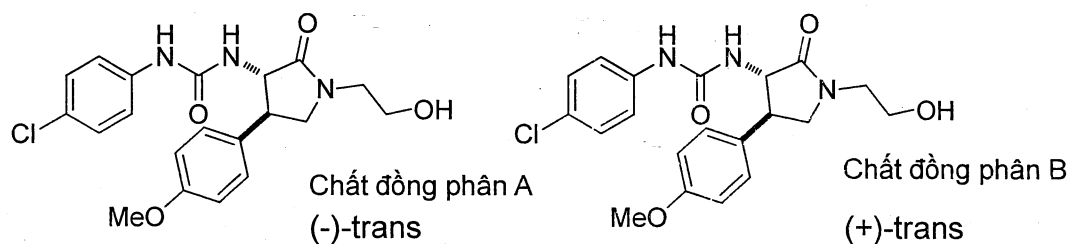
(±)-trans-1-(4-Clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure

Axit trifloaxetic (1,5 ml) và nước (0,5 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (±)-trans-1-{2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic (1,2 g) trong diclometan (2 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào cặn để điều chỉnh độ pH của lớp nước đến 9, và hỗn hợp lỏng etyl axetat-metanol (5 : 1) (10 ml) được bổ sung vào. 4-clophenyl isoxyanat (396 mg) được bổ sung vào dung dịch có hai lớp này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat tiếp theo là etyl axetat : metanol = 4 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (500 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,13-3,20 (1H, m), 3,35-3,45 (3H, m), 3,52 (2H, q, $J = 5,7$ Hz), 3,61 (1H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,71 (3H, s), 4,57 (1H, t, $J = 10,0$ Hz), 4,75 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,71 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 404 (MH+).

Ví dụ 15-1



(+)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure

(-)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure

($\pm$)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure được đem phân giải quang học bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao (hexan : etanol = 1 : 1, tốc độ dòng: 15,0 ml) bằng cách sử dụng cột để tách các chất đồng phân đối ảnh (CHIRALPAK ID). Mỗi chất đồng phân A(-) có thời gian lưu là 7,91 phút và chất đồng phân B(+) có thời gian lưu là 17,78 phút là các hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Chất đồng phân A(-):

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,13-3,20 (1H, m), 3,35-3,45 (3H, m), 3,52 (2H, q, $J = 5,7$ Hz), 3,61 (1H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,71 (3H, s), 4,57 (1H, t, $J = 10,0$ Hz), 4,75 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,71 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 404 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}25} = -140$ (c 0,1, EtOH)

Chất đồng phân B(+):

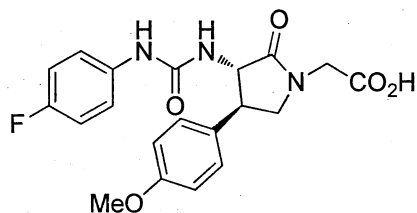
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,13-3,20 (1H, m), 3,35-3,45 (3H, m), 3,52 (2H,

q, J = 5,7 Hz), 3,61 (1H, t, J = 6,7 Hz), 3,71 (3H, s), 4,57 (1H, t, J = 10,0 Hz), 4,75 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,71 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 404 (MH⁺).

[α]_{D26} = +140 (c 0,1, EtOH)

Ví dụ 16-1



Axit (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-Flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]axetic

Dung dịch nước natri hydroxit 2 mol/l (0,6 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]axetic (258 mg) trong metanol (3,0 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Axit clohydric 1 mol/l được bổ sung vào dung dịch phản ứng này để làm cho dung dịch phản ứng axit (độ pH: 1), và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô được rửa bằng diisopropyl ete, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (228 mg).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,34 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,44-3,51 (1H, m), 3,63 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,71 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,05 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,51-4,56 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,58 (1H, s), 12,9 (1H, brs).

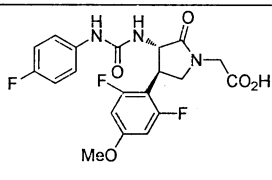
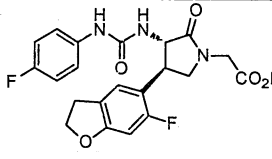
MS (ESI+) m/z: 402 (MH⁺).

[α]_{D24} = -90 (c 0,31, EtOH).

Phương pháp giống như trong ví dụ 16-1 được thực hiện bằng cách sử

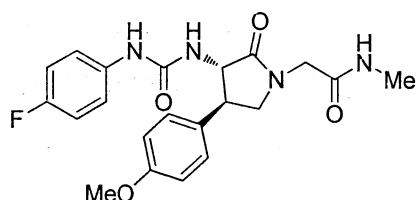
dụng chất este tương ứng để thu được các hợp chất ví dụ 16-2 đến 16-3 sau. Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong bảng 88.

Bảng 88

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
16-2		Axit (-)-2- {(3S*,4R*)-4-(2,6- diflo-4- metoxyphenyl)-3- [3-(4- flophenyl)ureido]- 2-oxopyrrolidin-1- yl}axetic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,51-3,60 (2H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,87 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,61 (1H, brs), 6,71-6,6,78 (2H, m), 7,01 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 8,68 (1H, s), 12,9 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 438 (MH+). [α] _{D28} = -115 (c 0,08, EtOH)
16-3		Axit (-)-2- {(3S*,4R*)-4-(6- flo-2,3- dihydrobenzofuran -5-yl)-3-[3-(4- flophenyl)ureido]- 2-oxopyrrolidin-1- yl}axetic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,40-3,52 (1H, m), 3,59 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,66 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,90 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,03 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,61-4,65 (1H, m), 6,60- 6,70 (1H, m), 6,65 (1H, d, J

			= 11,0 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,32-7,37 (3H, m), 8,67 (1H, s), 12,99 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 432 (MH+). $[\alpha]_{D26} = -120$ (c 0,13, DMSO)
--	--	--	--

Ví dụ 17-1



(-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-metylaxetamit

1-hydroxybenzotriazol (46 mg), metylamin (0,5 ml, 2 mol/l, dung dịch tetrahydrofuran), và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide (53 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)axetic (103 mg) trong tetrahydrofuran (1,3 ml) đồng thời làm lạnh để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được tinh chế bằng cách TLC điều chế (clorofom : metanol = 9 : 1), và sản phẩm thô được rửa bằng diisopropyl ete, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (81 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2,83 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 3,57 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,77 (1H, t, J = 7,4 Hz), 3,80 (3H, s), 3,88-3,94 (1H, m), 4,00 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,64 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,67 (2H, t, J = 8,6

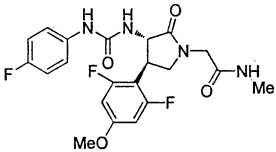
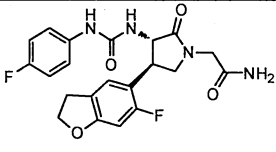
Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1H, brs), 7,87 (1H, d, J = 4,9 Hz).

MS (ESI+) m/z: 415 (MH⁺).

[α]_D25 = -152 (c 0,31, EtOH).

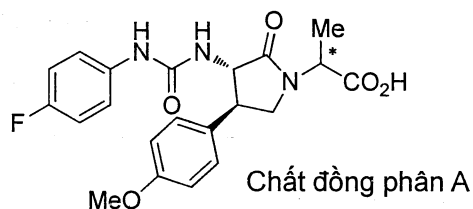
Phương pháp giống như trong ví dụ 17-1 được thực hiện bằng cách sử dụng chất axit carboxylic tương ứng và amin để thu được các hợp chất ví dụ 17-2 đến 17-3 sau. Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong bảng 89.

Bảng 89

Ref.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
17-2		(-)-2-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl]-N-methylacetamide	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,61 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,49-3,58 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,82 (1H, q, J = 10,4 Hz), 3,88 (2H, s), 4,60 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,68 (1H, brs), 6,71-6,79 (2H, m), 7,01 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 7,92 (1H, q, J = 4,9 Hz), 8,85 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 451 (MH ⁺). [α] _D 27 = -156 (c 0,11, EtOH)
17-3		(-)-2-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl]-N-methylacetamide	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,27-3,39 (1H, m), 3,56 (1H, t, J = 8,6 Hz),

		flophenyl)ureido]- 2-oxopyrrolidin-1- yl}axetamit	3,68-3,75 (1H, m), 3,78 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,86 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 10,7, 8,9 Hz), 6,59-6,64 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,01- 7,05 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,34-7,43 (4H, m), 8,77 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 431 (MH+). [α] _D 27 = -145 (c 0,11, EtOH)
--	--	---	--

Ví dụ 18-1



Axit (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic (chât đồng phân A)

Phương pháp giống như trong ví dụ 16-1 được thực hiện bằng cách sử dụng etyl este của axit (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic (chât đồng phân A) thay cho etyl este của axit 2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}axetic để thu được hợp chât nêu ở đề mục này dưới dạng chât rắn màu trắng.

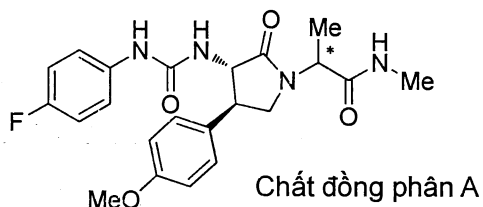
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,27-3,41 (2H, m), 3,61 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,71 (3H, s), 4,58 (1H, q, J = 7,4 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 11,6, 9,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (2H, t, J =

8,6 Hz), 7,31-7,36 (4H, m), 8,46 (1H, s), 12,8 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 416 (MH⁺).

[α]_D25 = -103 (c 0,33, EtOH).

Ví dụ 19-1



(-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}-N-metylpropionamit (chất đồng phân A)

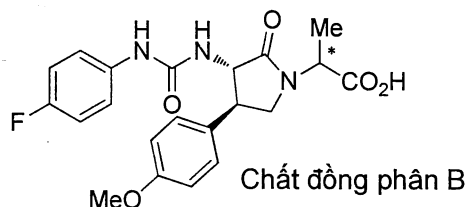
Phương pháp giống như trong ví dụ 17-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic (chất đồng phân A) thay cho axit (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}axetic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,62 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,28 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,43-3,51 (1H, m), 3,68 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,71 (3H, s), 4,48-4,55 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,31-7,38 (4H, m), 7,83 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,67 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 429(MH⁺).

[α]_D25 = -199 (c 0,34, EtOH).

Ví dụ 20-1



Axit (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxypheyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl}propionic (chất đồng phân B)

Phương pháp giống như trong ví dụ 16-1 được thực hiện bằng cách sử dụng

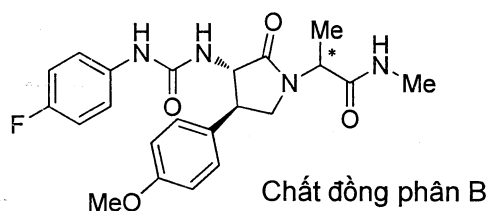
dùng ethyl este của axit (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]propionic (chất đồng phân B) thay cho ethyl este của axit 2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]axetic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 3,20 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,43-3,50 (1H, m), 3,68-3,74 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,49 (1H, dd, $J = 11,0, 8,6$ Hz), 4,62 (1H, q, $J = 7,4$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,03 (2H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,27 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,32-7,38 (2H, m), 8,61 (1H, s), 12,9 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z : 416 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}25} = -111$ (c 0,32, EtOH).

Ví dụ 21-1



(-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-N-metylpropionamit (chất đồng phân B)

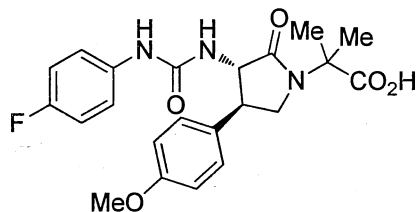
Phương pháp giống như trong ví dụ 17-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]propionic (chất đồng phân B) thay cho axit (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]axetic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,57 (3H, d, $J = 4,9$ Hz), 3,24 (1H, t, $J = 9,8$ Hz), 3,34-3,44 (1H, m), 3,66 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,72 (3H, s), 4,56 (1H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,69 (1H, dd, $J = 11,6, 9,2$ Hz), 6,50 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,03 (2H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,87 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,60 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 429 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}25} = -94$ (c 0,30, EtOH).

Ví dụ 22-1



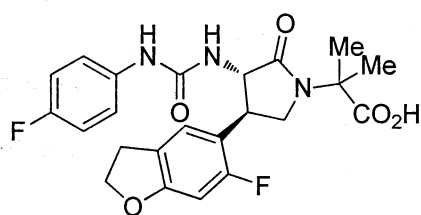
Axit 2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-methylpropionic

Phương pháp giống như trong ví dụ 16-1 được thực hiện bằng cách sử dụng etyl este của axit 2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-methylpropionic thay cho etyl este của axit 2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propionic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,52 (3H, s), 1,53 (3H, s), 3,36 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,60-3,80 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78-3,86 (1H, m), 4,60-4,68 (1H, m), 6,06 (1H, brs), 6,72-6,78 (2H, m), 6,84 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,07-7,13 (2H, m), 7,23 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,61 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z : 430 (MH $^+$).

Ví dụ 22-2



Axit (-)-2-((3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-methylpropanoic

Dung dịch nước natri hydroxit 2 mol/l (0,2 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-((3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-methylpropanoic (18 mg) trong metanol (0,2 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung dịch axit clohydric 1 mol/l được

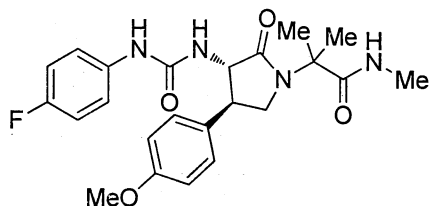
bổ sung vào dung dịch phản ứng này để điều chỉnh độ pH của dung dịch phản ứng đến 1, và dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào cặn thu được, và kết tủa được gom lại bằng cách lọc và tinh chế bằng cách TLC điều chế (clorofom : metanol = 10 : 1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (4,4 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 (3H, s), 1,42 (3H, s), 3,12 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,28-3,37 (1H, m), 3,47-3,59 (1H, m), 3,70 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 4,53-4,62 (3H, m), 6,64 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 6,70 (1H, brs), 7,02 (2H, t, $J = 8,9$ Hz), 7,31-7,40 (3H, m), 8,73 (1H, brs), 12,47 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z : 460 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}27} = -163$ (c 0,09, DMSO)

Ví dụ 23-1



(-)-2- $\{$ (3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl $\}$ -N,2-dimetylpropionamit

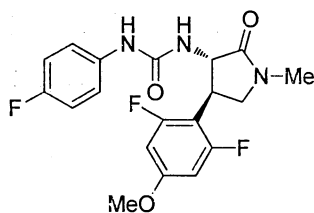
Phương pháp giống như trong ví dụ 17-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit 2- $\{$ (3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl $\}$ -2-metylpropionic thay cho axit (-)-2- $\{$ (3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl $\}$ axetic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1,53 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,69 (3H, d, $J = 4,9$ Hz), 3,45-3,49 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,85 (2H, dd, $J = 7,3, 4,3$ Hz), 3,93-3,98 (1H, m), 6,73 (1H, brs), 6,78 (2H, t, $J = 9,2$ Hz), 6,89 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 7,08 (2H, dd, $J = 9,2, 4,9$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,88 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z : 443 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}29} = -109$ (c 0,31, EtOH).

Ví dụ 24-1



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxiphyenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure

Paladi 10% trên cacbon (10 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxiphyenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic (100 mg) trong etanol (5 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy dưới môi trường khí hydro trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua xelit, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được (3S*,4R*)-3-amino-4-(2,6-diflo-4-metoxiphyenyl)-1-metylpyrolidin-2-on là hợp chất trung gian dầu không màu. 4-flophenyl isoxyanat (28 μ L) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S*,4R*)-3-amino-4-(2,6-diflo-4-metoxiphyenyl)-1-metylpyrolidin-2-one thu được (66 mg) trong tetrahydrofuran (2,6 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, cần được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (91 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,81 (3H, s), 3,40 (1H, dd, $J = 9,8, 9,2$ Hz), 3,53 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,73-3,81 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,57 (1H, dd, $J = 9,8, 8,6$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 6,97-7,05 (2H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 8,72 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 394 (MH $^+$).

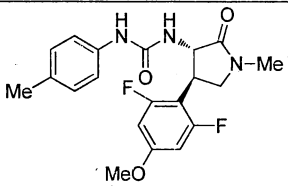
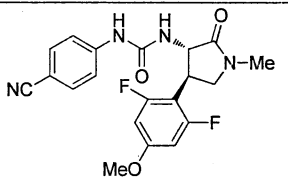
$[\alpha]_{\text{D}27} = -143$ (c 0,10, EtOH)

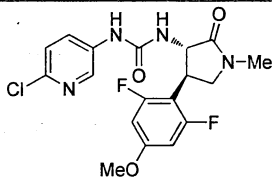
Phương pháp giống như trong ví dụ 24-1 được thực hiện bằng cách sử dụng chất Cbz tương ứng và isoxyanat để thu được các hợp chất ví dụ 24-2 đến 24-24 sau.

Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 90 đến

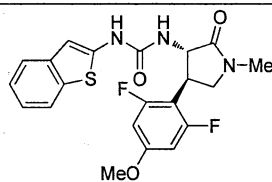
100.

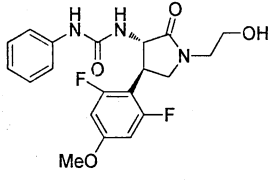
Bảng 90

Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
24-2		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,18 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,40 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,71-3,80 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,70-6,78 (2H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,59 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 390 (MH+). [α] _D 27 = -120 (c 0,14, EtOH)
24-3		(-)-1-(4-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (3H, s), 3,41 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,54 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,80 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,58 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, brd, J = 7,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,0 Hz), 9,34 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 401

			(MH ⁺). [α]D ₂₇ = -176 (c 0,11, EtOH)
24-4		(-)-1-(6-chloropyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (3H, s), 3,41 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,53 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,80 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,57 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,70-6,79 (2H, m), 6,94 (1H, brs), 7,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,6, 3,1 Hz), 8,35 (1H, d, J = 3,1 Hz), 9,24 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 411 (MH ⁺). [α]D ₂₇ = -197 (c 0,11, EtOH)

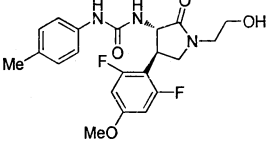
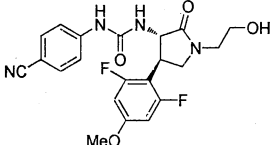
Bảng 91

Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
24-5		(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,83 (3H, s), 3,43 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,55 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,83 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,60 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,67 (1H, s), 6,72-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H,

			td, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,21 (1H, td, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 10,1 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 432 (MH+). $[\alpha]_{D29} = -189$ (c 0,10, EtOH)
24-6		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ3,21-3,28 (1H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 3,47-3,63 (4H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,64-4,68 (1H, m), 4,77 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 6,51 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 10,4$ Hz), 6,87 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,18 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,64 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 406 (MH+). $[\alpha]_{D24} = -88$ (c 0,13, EtOH)

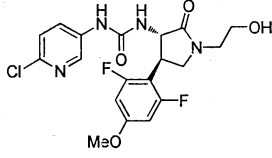
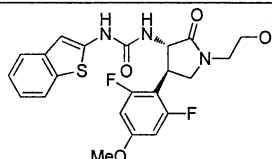
Bảng 92

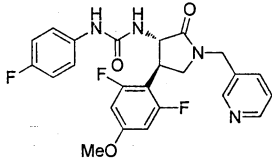
Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
-------	----------	-------------	------

24-7		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (3H, s), 3,20-3,30 (1H, m), 3,33-3,43 (1H, m), 3,45-3,62 (4H, m), 3,67-3,75 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,65 (1H, dd, J = 9,2, 8,6 Hz), 4,77 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,70-6,77 (2H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,53 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 420 (MH+). [α]_D27 = -199 (c 0,12, EtOH)
24-8		(-)-1-(4-cyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,20-3,28 (1H, m), 3,37-3,46 (1H, m), 3,48-3,63 (4H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,66 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,78 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,70-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,29 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 431 (MH+). [α]_D28 = -148 (c 0,11,

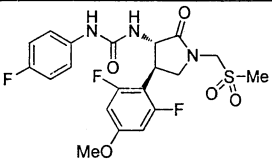
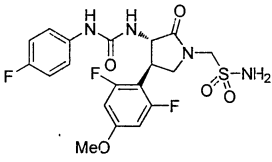
			EtOH)
--	--	--	-------

Bảng 93

Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
24-9		(-)-1-(6-chloropyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18-3,28 (1H, m), 3,38-3,46 (1H, m), 3,47-3,63 (4H, m), 3,73-3,81 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,66 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 4,77 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 8,34 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,09 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 441 (MH+). [α] _{D26} = -153 (c 0,10, EtOH)
24-10		(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]urea	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,20-3,27 (1H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,50-3,64 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,80 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 9,8, 8,6 Hz), 4,78 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,67 (1H, s), 6,72-6,79 (2H, m), 6,87 (1H, brd, J =

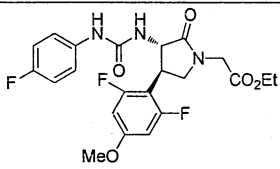
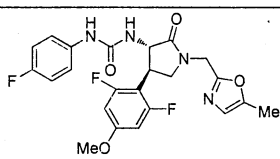
		diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	m), 3,72 (3H, s), 3,88 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,47 (2H, s), 4,65 (1H, dd, J = 10,4, 8,0 Hz), 5,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,53 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,91 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,23-7,36 (7H, m), 7,48 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 470 (MH+). $[\alpha]_{D29} = -109$ (c 0,17, EtOH)
24-13		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxo-1-(pyridin-3-ylmetyl)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,46 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,55 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,74 (3H, s), 3,88 (1H, q, J = 9,6 Hz), 4,51 (1H, d, J = 15,9 Hz), 4,61-4,69 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,74 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,03 (2H, td, J = 7,6, 2,2 Hz), 7,29-7,37 (4H, m), 7,81 (1H, td, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,54 (1H, q, J = 2,2 Hz), 8,74 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 470 (MH+). $[\alpha]_{D30} = -142$ (c 0,10, EtOH)

Bảng 95

Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
24-14		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-[(methylsulfonyl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,31 (3H, s), 3,67 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,76 (3H, s), 3,85 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,02 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 11,0, 7,9 Hz), 4,71 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,82 (1H, d, J = 14,7 Hz), 6,72 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,77 (2H, d, J = 10,0 Hz), 7,03 (2H, dt, J = 14,5, 3,7 Hz), 7,33-7,36 (2H, m), 8,89 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 472 (MH+). [α] _D 28 = -203 (c 0,10, EtOH)
24-15		(-)-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl]metansulfonami t	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,68-3,90 (6H, m), 4,53 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,69 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,77 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,76 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,09 (2H, s), 7,31-7,35 (2H, m), 8,81 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 473 (MH+). [α] _D 25 = -120 (c 0,10, EtOH)

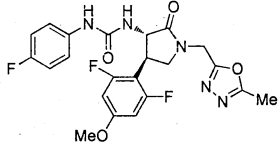
			EtOH)
--	--	--	-------

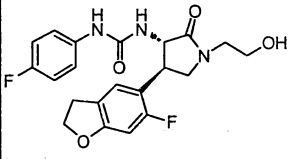
Bảng 96

Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
24-16		Etyl este của axit (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl]axetic	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1,21 (3H, t, J = 6,7 Hz), 3,51-3,61 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,82 (1H, q, J = 10,4 Hz), 3,97 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,13 (2H, q, J = 6,7 Hz), 4,27 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,68-6,80 (3H, m), 7,01 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 8,79 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 466 (MH+). [α] _{D26} = -128 (c 0,11, EtOH)
24-17		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-1-[(5-metyloxazol-2-yl)metyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27 (3H, s), 3,49 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,59 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,82 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,44 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,64-4,71 (2H, m), 6,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,75 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,80 (1H, s), 7,02 (2H,

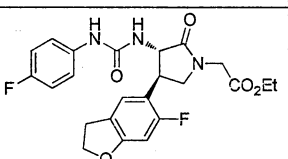
			t, J = 9,2 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 8,6, 4,9 Hz), 8,71 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 475 (MH+). [α]_{D25} = -108 (c 0,12, EtOH)
--	--	--	--

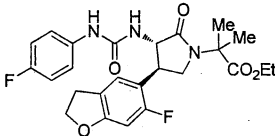
Bảng 97

Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
24-18		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,49 (3H, s), 3,51 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,62 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,84 (1H, q, J = 9,2 Hz), 4,64-4,68 (2H, m), 4,81 (1H, d, J = 16,5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,76 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,02 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 8,6, 4,9 Hz), 8,71 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 476 (MH+). [α]_{D29} = -106 (c 0,11, EtOH)

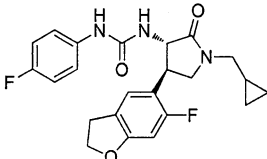
24-19		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,16-3,21 (1H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,56-3,66 (2H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,62 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,76 (1H, t, 5,5 Hz), 6,53-6,66 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,34-7,39 (3H, m), 8,67-8,76 (1H, m). MS (ESI+) m/z: 418 (MH⁺). [α]_D26 = -164 (c 0,12, EtOH)
-------	---	--

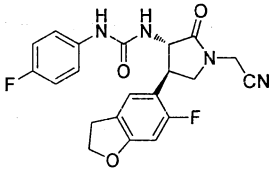
Bảng 98

Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
24-20		Etyl este của axit (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl]axetic	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, t, J = 6,7 Hz), 3,10-3,16 (2H, m), 3,27-3,38 (1H, m), 3,60 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,65-3,70 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,11-4,19 (3H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,3 Hz), 4,62 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,81 (1H, brs), 7,03 (2H, t,

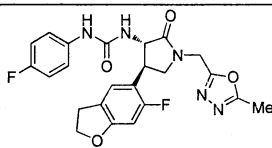
			$J = 8,6 \text{ Hz}$), 7,31-7,38 (3H, m), 8,81-8,84 (1H, m). MS (ESI+) m/z: 460 (MH+). $[\alpha]_{\text{D}27} = -109$ (c 0,11, EtOH)
24-21		Etyl este của axit (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methylpropanoic	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (3H, t, $J = 7,0 \text{ Hz}$), 1,39 (3H, s), 1,44 (3H, s), 3,12 (2H, t, $J = 8,9 \text{ Hz}$), 3,28-3,38 (1H, m), 3,60 (1H, t, $J = 10,1 \text{ Hz}$), 3,74 (1H, t, $J = 8,9 \text{ Hz}$), 4,03-4,09 (2H, m), 4,53-4,57 (3H, m), 6,62-6,67 (1H, m), 6,66 (1H, d, $J = 11,0 \text{ Hz}$), 7,02 (2H, t, $J = 8,9 \text{ Hz}$), 7,33-7,36 (3H, m), 8,70 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 488 (MH+). $[\alpha]_{\text{D}27} = -140$ (c 0,12, EtOH)

Bảng 99

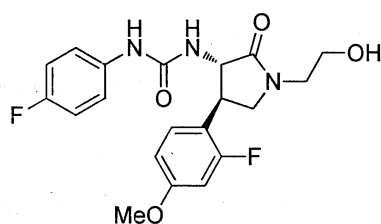
Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
24-22		(-)-1-[(3S*,4R*)-1-(cyclopropylmethyl)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 0,21-0,29 (2H, m), 0,49-0,55 (2H, m), 0,92-1,02 (1H, m), 3,03

		-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	(1H, dd, J = 13,9, 7,3), 3,17 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 13,9, 7,0 Hz), 3,33-3,43 (1H, m), 3,64-3,73 (2H, m), 4,58-4,67 (1H, m), 4,60 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,64-6,71 (1H, m), 6,70 (1H, J = 11,0 Hz), 7,07 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,38-7,46 (3H, m), 8,77 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 428 (MH+). [α] _{D27} = -159 (c 0,11, EtOH)
24-23		(-)-1-[(3S*,4R*)-1-(xyanometyl)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,12 (2H, t, J = 9,1 Hz), 3,29–3,34 (1H, m), 3,65 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,73–3,81 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,53–4,60 (3H, m), 6,65 (2H, d, J = 10,9 Hz), 7,25–7,32 (1H, m), 7,37–7,40 (3H, m), 9,32 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 413(MH+). [α] _{D26} = -136 (c 0,11, EtOH)

Bảng 100

Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
24-24		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,49 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 9,1 Hz), 3,29–3,37 (1H, m), 3,63 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,69–3,77 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,62–4,76 (3H, m), 6,57 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,65 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,01–7,06 (2H, m), 7,34–7,38 (3H, m), 8,64 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 470(MH+). [α] _D 27 = -126 (c 0,10, EtOH)

Ví dụ 25-1



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxyphephenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure

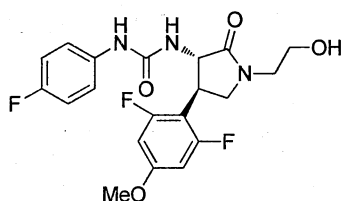
Phương pháp giống như trong ví dụ 24-1 được thực hiện bằng cách sử dụng benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxyphephenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic thay cho benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]carbamic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,14-3,20 (1H, m), 3,28-3,42 (2H, m), 3,48-3,52 (2H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,66 (1H, dd, $J = 11,0, 8,6$ Hz), 4,73 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 6,45 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,75-6,80 (2H, m), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,44 (1H, dd, $J = 9,2, 9,2$ Hz), 8,60 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 406 (MH $^+$).

$[\alpha]_{\text{D}27} = -118$ (c 0,10, EtOH)

Ví dụ 26-1



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)urea

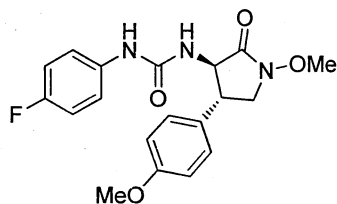
Phương pháp giống như trong ví dụ 24-1 được thực hiện bằng cách sử dụng benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic thay cho benzyl este của axit [(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]carbamic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,21-3,30 (1H, m), 3,36-3,45 (1H, m), 3,48-3,62 (4H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,66 (1H, dd, $J = 10,4, 8,6$ Hz), 4,77 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 6,51 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,75 (2H, d, $J = 11,0$ Hz), 6,99-7,06 (2H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 8,68 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 424 (MH $^+$).

$[\alpha]_{\text{D}27} = -139$ (c 0,11, EtOH)

Ví dụ 27-1



(+)-1-(4-flophenyl)-3-[(3R*,4S*)-1-metoxo-4-(4-metoxoiphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure

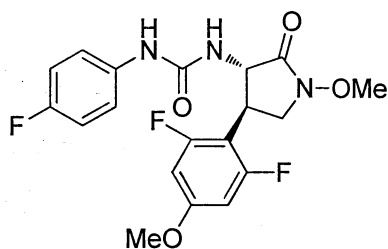
Phương pháp giống như trong ví dụ 1-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit (3R*,4S*)-1-metoxo-4-(4-metoxoiphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic thay cho axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxoiphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3,55 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,74-3,82 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,01 (1H, t, J = 8,2 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 8,5, 8,2 Hz), 6,08 (1H, brs), 6,79 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,12 (2H, q, J = 4,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,50 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 374 (MH⁺).

[α]_D²⁷ = +144(c 0,12, EtOH)

Ví dụ 27-2



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxoiphenyl)-1-metoxo-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure

Phương pháp giống như trong ví dụ 1-1 được thực hiện bằng cách sử dụng axit (3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxoiphenyl)-1-metoxo-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic thay cho axit (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxoiphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

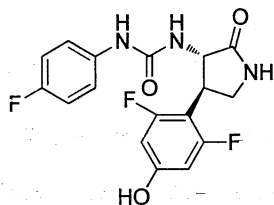
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,54-3,61 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,80-3,89 (2H, m), 4,46 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (2H, d, J

= 8,6 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,83 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 410 (MH⁺).

[α]_D25 = -208 (c 0,20, EtOH)

Ví dụ 28-1



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure

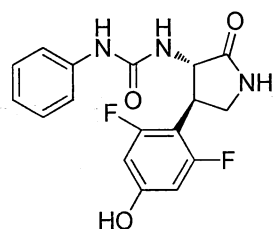
Paladi 10% trên cacbon (49 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[(3S*,4R*)-4-[4-(benzyloxy-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure (490 mg) trong etanol (10 ml) dưới môi trường khí agon để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường khí hydro trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua Xelit, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (383 mg).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,23-3,28 (1H, m), 3,41 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,74 (1H, q, J = 9,6 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,41 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,99-7,04 (2H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 8,01 (1H, s), 8,66 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 366 (MH⁺).

[α]_D28 = -151(c 0,1, EtOH)

Ví dụ 28-2



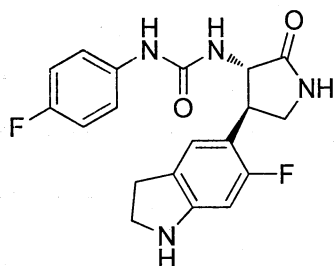
1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-hydroxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-phenylure

Phương pháp giống như trong ví dụ 28-1 được thực hiện bằng cách sử dụng 1-[(3S*,4R*)-4-(4-(benzyloxy-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl)-3-phenylure thay cho 1-[(3S*,4R*)-4-(4-benzyloxy-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,25-3,30 (1H, m), 3,42 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,74 (1H, q, $J = 9,6$ Hz), 4,53 (1H, dd, $J = 11,0, 8,6$ Hz), 6,41-6,47 (3H, m), 6,86 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,18 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,03 (1H, s), 8,60 (1H, s), 10,35 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z : 348 (MH+).

Ví dụ 28-3



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-floindolin-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure

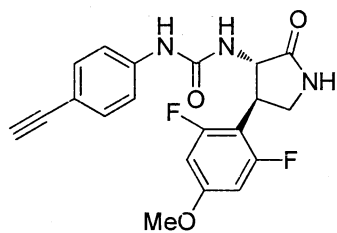
Phương pháp giống như trong ví dụ 28-1 được thực hiện bằng cách sử dụng 1-[(3S*,4R*)-4-(1-benzyl-6-floindolin-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure thay cho 1-[(3S*,4R*)-4-(4-benzyloxy-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,83 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,11 (1H, t, $J = 9,7$ Hz), 3,35-3,44 (3H, m), 3,53-3,61 (1H, m), 4,47 (1H, dd, $J = 11,5, 9,1$ Hz), 5,68 (1H, br), 6,20 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 6,36 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,11 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,55 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 373 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}27} = -202$ (c 0,12, EtOH)

Ví dụ 28-4



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-ethynylphenyl)urea

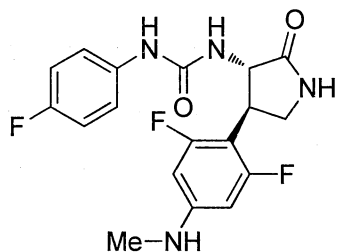
Kali cacbonat (1 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-{4-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}urea (66 mg) trong metanol (1,4 ml) đồng thời làm lạnh bằng nước đá để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 1 : 1, etyl axetat, và etyl axetat : metanol = 4 : 1 lần lượt), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (44 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,27-3,32 (1H, m), 3,45 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,75 (3H, s), 3,80 (1H, ddd, $J = 11,0, 9,2, 9,2$ Hz), 3,98 (1H, s), 4,56 (1H, dd, $J = 11,0, 8,6$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,70-6,77 (2H, m), 7,28 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,07 (1H, s), 8,89 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 386 (MH $^+$).

$[\alpha]_{\text{D}28} = -147$ (c 0,11, EtOH)

Ví dụ 28-5



(-)-1-{(3S*,4R*)-4-[2,6-difluoro-4-(methylamino)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}-3-(4-flophenyl)urea

Axit trifloaxetic (1 ml) được bổ sung vào tert-butyl este của axit (3,5-difluoro-4-{(3R*,4S*)-4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrrolidin-3-

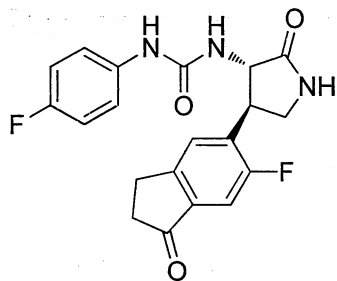
yl}phenyl)(metyl)carbamic (80 mg) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào căn, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, căn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (30 mg).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,63 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,25 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,37 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,67 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,16 (2H, d, J = 12,0 Hz), 6,21 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,99-7,04 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,61 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 379 (MH⁺).

[α]_D24 = -54 (c 0,14, EtOH)

Ví dụ 28-6



1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

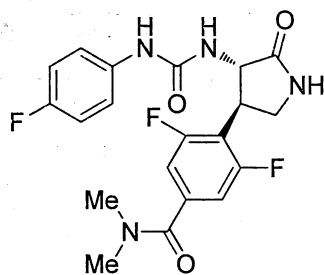
Chất phản ứng Dess-Martin (14 mg) được bổ sung vào vào dung dịch chứa 1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea (13 mg) trong hỗn hợp gồm diclometan (0,66 ml) và axetonitril (0,66 ml) dưới môi trường khí argon đồng thời làm lạnh để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới

áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 1 : 1, etyl axetat, và etyl axetat : metanol = 9 : 1 lần lượt), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (11 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,64-2,67 (2H, m), 3,15 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,27 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,53 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 3,89 (1H, q, $J = 9,8$ Hz), 4,65 (1H, dd, $J = 11,6, 8,6$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,32-7,37 (3H, m), 7,82 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,04 (1H, s), 8,69 (1H, s).

MS (ESI+) m/z : 386 (MH+).

Ví dụ 29-1



(-)-3,5-diflo-4- $\{(3R^*,4S^*)$ -4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrrolidin-3-yl}-N,N-dimetylbenzamidit

Axetonitril (3 ml), paladi(II) axetat (14 mg), ($\pm$)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (rac-BINAP) (38 mg), hexacarbonyl molybden (Mo(CO)_6) (240 mg), xesi cacbonat (236 mg), và dimetylamin (3 ml, dung dịch tetrahydrofran 2,0 M) được bổ sung vào dung dịch chứa 3,5-diflo-4- $\{(3R^*,4S^*)$ -4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrrolidin-3-yl}phenyl triflometansulfonat (300 mg) trong toluen (6 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C dưới môi trường khí argon trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua Xelit và rửa bằng etyl axetat. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sau đó, cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1, etyl axetat, và etyl axetat : metanol = 9 : 1 lần lượt), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (192 mg).

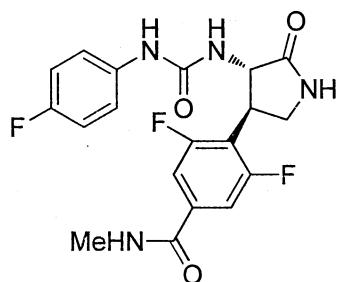
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,88 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,35-3,39 (1H, m), 3,51 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 3,94 (1H, q, $J = 9,6$ Hz), 4,58 (1H, dd, $J = 10,7, 8,3$ Hz),

6,50 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,29-7,33 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,71 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 421 (MH⁺).

[α]_D28 = -111(c 0,1, EtOH)

Ví dụ 29-2



(-)-3,5-difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorophenyl)ureido]-5-oxopyrrolidin-3-yl]-N-methylbenzamidit

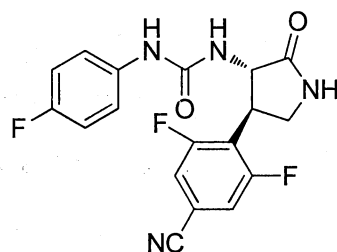
Phương pháp giống như trong ví dụ 29-1 được thực hiện bằng cách sử dụng methyl amin thay cho dimethyl amin để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,77 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,34-3,40 (1H, m), 3,51 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,93 (1H, q, J = 9,6 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 10,4, 7,9 Hz), 6,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,29-7,32 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 9,8 Hz), 8,13 (1H, s), 8,56-8,60 (1H, m), 8,74 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 407 (MH⁺).

[α]_D28 = -167(c 0,1, EtOH)

Ví dụ 30-1



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(4-cyano-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea

Kẽm xyanua (53 mg) và tetrakis(triphenylphosphine)palladium (18 mg)

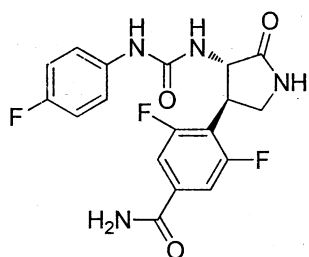
được bổ sung vào dung dịch chứa 3,5-diflo-4-[(3R*,4S*)-4-(3-(4-flophenyl)ureido)-5-oxopyrolidin-3-yl]phenyl triflometansulfonat (150 mg) trong N,N-dimetylformamit (3 ml) dưới môi trường khí argon để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua xelit, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1 tiếp theo là etyl axetat), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (100 mg).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,33-3,38 (1H, m), 3,52 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,95 (1H, q, J = 9,8 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 10,4, 7,3 Hz), 6,51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,18 (1H, s), 8,75 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 375 (MH⁺).

[α]_D28 = -145 (c 0,1, EtOH)

Ví dụ 31-1



(-)-3,5-diflo-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrolidin-3-yl]benzamidit

Dung dịch nước natri hydroxit 2 mol/l (0,21 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(4-xiano-2,6-diflophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure (160 mg) trong metanol (4 ml) dưới môi trường khí argon để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy kết hợp gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch axit clohydric 1 mol/l (1 ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng này để làm cho dung dịch phản ứng axit (độ pH: 1), và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp

suất giảm, và sau đó, cần được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 4 : 1, etyl axetat, và etyl axetat : metanol = 95 : 5 lần lượt), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (37 mg).

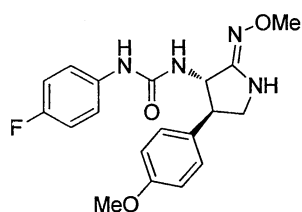
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,34-3,41 (1H, m), 3,52 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,94 (1H, q, $J = 9,6$ Hz), 4,62 (1H, dd, $J = 10,7, 8,3$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,58 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,64 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,74 (1H, s).

MS (ESI-) m/z : 391 (M-H)-.

HRESIMS (-) : 391,10226 (tính được dưới dạng $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 391,10180).

$[\alpha]_{\text{D}28} = -130$ (c 0,1, EtOH)

Ví dụ 32-1



(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(metoxyimino)-4-(4-metoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]urea

Paladi 10% trên cacbon (22 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl este của axit [(3S*,4R*,Z)-2-(metoxyimino)-4-(4-metoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl]carbamic (223 mg) trong etanol (12 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy dưới môi trường khí hydro trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua xelit, và phần dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được (3S*,4R*,Z)-3-amino-4-(4-metoxyphenyl)pyrrolidin-2-one O-metyloxime dưới dạng chất rắn màu trắng. 4-flophenyl isoxyanat (68,3 μL) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S*,4R*,Z)-3-amino-4-(4-metoxyphenyl)pyrrolidin-2-one O-metyloxime thu được (140 mg) trong tetrahydrofuran (2 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, cần được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel (etyl axetat : metanol = 10 : 1), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (156 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,13 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 3,22-3,30 (1H, m), 3,48 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 3,59 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,82 (1H, t, $J = 9,4$ Hz), 6,40 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 6,69 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,99- 7,05 (2H, m), 7,26 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 8,45 (1H, s).

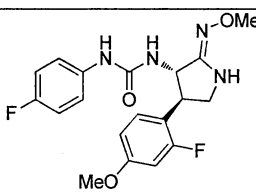
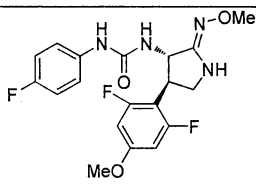
MS (ESI+) m/z : 373 (MH+).

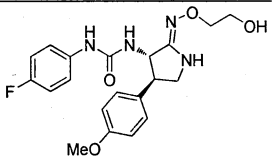
$[\alpha]_{\text{D}28} = -72$ (c 0,31, DMSO)

Phương pháp giống như trong ví dụ 32-1 được thực hiện bằng cách sử dụng chất imino tương ứng và isoxyanat để thu được các hợp chất ví dụ 32-2 đến 32-20 sau.

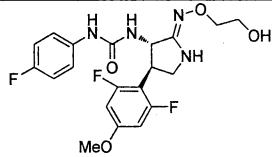
Các cấu trúc và dữ liệu phổ của chúng được thể hiện trong các bảng 101 đến 107.

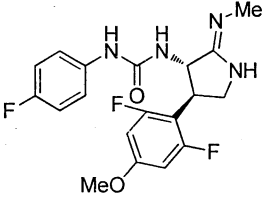
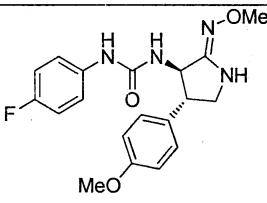
Bảng 101

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
32-2		(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,08-3,15 (1H, m), 3,40-3,49 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,97 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 6,39 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,71-6,77 (3H, m), 6,97-7,03 (2H, m), 7,29-7,34 (2H, m), 7,38 (1H, dd, $J = 8,6, 8,6$ Hz), 8,48 (1H, s). MS (ESI+) m/z : 391 (MH+). $[\alpha]_{\text{D}29} = -50$ (c 0,10, EtOH)
32-3		(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(methoxyimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-fluorophenyl)urea	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,26-3,46 (2H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,08 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 6,43 (1H, d, $J = 9,2$ Hz)

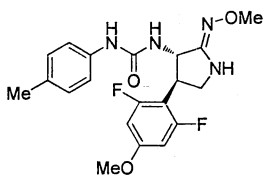
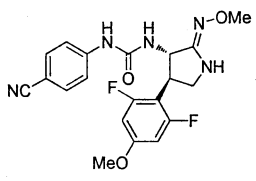
		flophenyl)ure	Hz), 6,71 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,80 (1H, s), 6,98-7,03 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 8,56 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 409 (MH+). [α] _D 27 = -67 (c 0,10, EtOH)
32-4		(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(2-hydroxyetoxy)iminomethyl]-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl}ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,15 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,22-3,30 (1H, m), 3,48-3,58 (3H, m), 3,70 (3H, s), 3,80 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,45 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,82 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,69 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 8,45 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 403 (MH+). [α] _D 28 = -86 (c 0,36, EtOH)

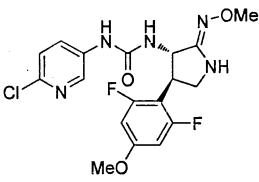
Bảng 102

Ex.No	Str.	Tên hóa học	P.D.
32-5		(-)-1-[(2,6-diflo-4-methoxyphenyl)-2-[(2-hydroxyetoxy)iminomethyl]pyrrolidin-3-yl}ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,50-3,62 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,80-3,82 (2H, m), 4,47 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 10,4, 9,2 Hz), 6,42 (1H, d, J =

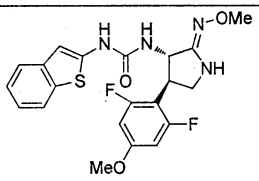
		yl}-3-(4-flophenyl)ure	9,2 Hz), 6,71 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,79 (1H, s), 6,97-7,04 (2H, m), 7,26-7,34 (2H, m), 8,56 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 439 (MH+). [α] _{D27} = -105 (c 0,10, EtOH)
32-6		1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-(metylimino)pyrroli-din-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 2,68 (3H, d, J = 4,3 Hz), 3,35-3,51 (2H, m), 3,66-3,80 (4H, m), 5,04 (1H, t, J = 8,6 Hz), 5,96-6,03 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,71 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,02 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 8,53 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 393 (MH+). [α] _{D28} = -205 (c 0,10, EtOH).
32-7		(+)-1-(4-flophenyl)-3-[(3R*,4S*,Z)-2-(metoxyimino)-4-(4-metoxyphe-nyl)pyrrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,22-3,30 (1H, m), 3,48 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,59 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,82 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,69 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99- 7,05 (2H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 8,45 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 373 (MH+). [α] _{D27} = +100 (c 0,15, EtOH)

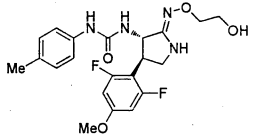
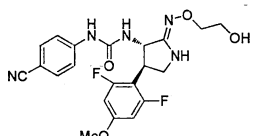
Bảng 103

Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
32-8		(-)-1- [(3S*,4R*,Z)-4- (2,6-diflo-4- metoxyphenyl)-2- (methoxyimino)pyr olidin-3-yl]-3-(p- tolyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 2,18 (3H, s), 3,25-3,31 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,53 (1H, q, J = 9,2 Hz), 3,60 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,07 (1H, dd, J = 9,2, 8,6 Hz), 6,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,67-6,74 (2H, m), 6,79 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,40 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 405 (MH+). [α] _D 27 = -102 (c 0,11, EtOH)
32-9		(-)-1-(4- xyanophenyl)-3- [(3S*,4R*,Z)-4- (2,6-diflo-4- metoxyphenyl)-2- (methoxyimino)pyr olidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 3,25-3,34 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,56-3,65 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,08 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,68-6,76 (2H, m), 6,77-6,84 (2H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,18 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 416 (MH+). [α] _D 28 = -69 (c 0,10, EtOH)

32-10		(-)-1-(6-clopyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25-3,35 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,58-3,66 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,08 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,68-6,80 (3H, m), 6,81 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,94 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 426 (MH+). [α] _D 26 = -66 (c 0,13, EtOH)
-------	---	--	--

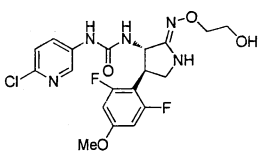
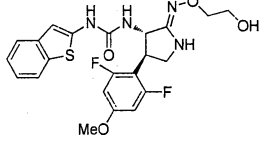
Bảng 104

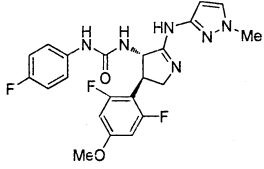
Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
32-11		(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxypheyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,33 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,62-3,71 (1H, m), 3,74 (3H, s), 5,09 (1H, dd, J = 9,8, 9,2 Hz), 6,66 (1H, s), 6,70-6,76 (2H, m), 6,81-6,87 (2H, m), 7,08 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,20 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,93 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 447 (MH+). [α] _D 28 = -78 (c 0,10, EtOH)
32-12		(-)-1-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-

		{(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-[(2-hydroxyethoxy)imino]pyridin-3-yl}-3-(p-tolyl)ure	d_6) δ 2,18 (3H, s), 3,27-3,34 (1H, m), 3,45 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,50-3,60 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,79-3,82 (2H, m), 4,47 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,07 (1H, dd, $J = 10,6, 8,6$ Hz), 6,35 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,67-6,75 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,97 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,40 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 435 (MH⁺). $[\alpha]_D^{28} = -52$ (c 0,17, EtOH)
32-13		(-)-1-(4-cyanophenyl)-3-{(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-[(2-hydroxyethoxy)imino]pyridin-3-yl}ure	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,28-3,34 (1H, m), 3,46 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 3,51-3,67 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,79-3,82 (2H, m), 4,47 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 5,07 (1H, dd, $J = 10,6, 8,6$ Hz), 6,68-6,77 (3H, m), 6,82 (1H, s), 7,48 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 9,14 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 446 (MH⁺). $[\alpha]_D^{25} = -88$ (c 0,10, EtOH)

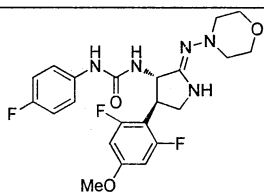
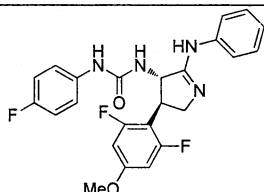
Bảng 105

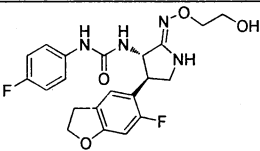
Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
-------	----------	-------------	------

32-14		(-)-1-(6-chloropyridin-3-yl)-3-{(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-[(2-hydroxyethoxy)imino]pyrrolidin-3-yl}ure	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,27-3,32 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,52-3,67 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,81 (2H, t, J = 5,5 Hz) 4,45 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,68-6,76 (2H, m), 6,78-6,83 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,00 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 456 (MH+). [α]_D27 = -71 (c 0,10, EtOH)
32-15		(-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-{(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-[(2-hydroxyethoxy)imino]pyrrolidin-3-yl}ure	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,27-3,35 (1H, m), 3,55 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,52-3,60 (2H, m), 3,67 (1H, q, J = 9,8 Hz), 3,74 (3H, s), 3,81 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,46 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,09 (1H, dd, J = 10,4, 9,2 Hz), 6,66 (1H, s), 6,70-6,77 (2H, m), 6,80 (1H, brd, J = 9,2 Hz), 6,821 (1H, s), 7,08 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,20 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,89 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 477 (MH+). [α]_D29 -91 (c 0,12, EtOH)

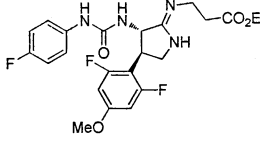
32-16		(-)-1-[(3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-5-[(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-3,4-dihydro-2H-pyrol-4-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,50-3,73 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,04 (1H, t, J = 8,9 Hz), 5,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,41 (1H, s), 8,72 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 459 (MH+). [α] _D 24 = -30 (c 0,16, EtOH)
-------	---	---	--

Bảng 106

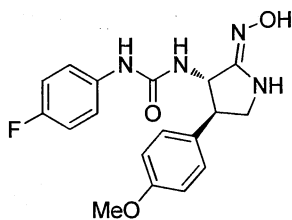
Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
32-17		(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-(morpholinoimino)pyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 2,74-2,84 (4H, m), 3,57-3,83 (10H, m), 5,46 (1H, brs), 5,95 (1H, brs), 6,46 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,75-6,82 (2H, m), 7,06-7,12 (2H, m), 9,11 (1H, brs). MS (ESI+) m/z: 464 (MH+). [α] _D 24 = -31 (c 0,14, EtOH)
32-18		1-[(3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-5-(phenylamino)-3,4-dihydro-2H-pyrol-4-yl]-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,52-3,63 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,99-4,08 (1H, m), 5,16 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,72 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,22 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,36-

			7,40 (2H, m), 7,83 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,56 (1H, s), 8,60 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 455 (MH+).
32-19		(-)-1-((3S*,4R*,Z)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[(2-hydroxyetoxy)imi no]pyrrolidin-3-yl)-3-(4-flophenyl)ure	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 3,08-3,17 (3H, m), 3,42-3,49 (2H, m), 3,54-3,56 (2H, m), 3,79-3,81 (2H, m), 4,47 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,54 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,95 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,60-6,70 (3H, m), 7,02 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,30-7,36 (3H, m), 8,73 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 433 (MH+). [α] _D 25 = -137 (c 0,14, EtOH)

Bảng 107

Ex.No	Cấu trúc	Tên hóa học	P.D.
32-20		Etyl este của axit 3-((Z)-{(3S,4R)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]pyrrolidin-2-yliden}amino)prop anoic	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,42-3,53 (2H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,86-3,93 (1H, m), 3,97-4,10 (3H, m), 5,18 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,04 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,99 (1H, s). MS (ESI+) m/z: 479 (MH+).

Ví dụ 33-1



(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(2-hydroxyimino)-4-(4-metoxyphephenyl)pyrolidin-3-yl]ure

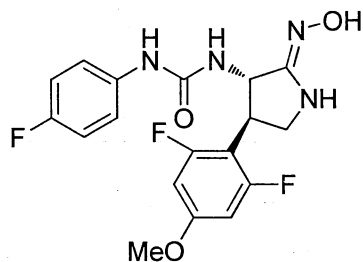
Nước (1,35 ml) và axit trifloaxetic (135 μ L) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-((3S*,4R*,Z)-2-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]imino}-4-(4-metoxyphephenyl)pyrolidin-3-yl)-3-(4-flophenyl)ure (290 mg) trong 1,4-dioxan (1,5 ml) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng này đồng thời làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và cặn được rửa bằng diisopropyl ete, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (212 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,19 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,30 (1H, q, J = 8,7 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,76 (3H, s), 4,80 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,43 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 8,49 (1H, s), 8,89 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 359 (MH $^+$).

$[\alpha]_{\text{D}29} = -95$ (c 0,30, EtOH)

Ví dụ 33-2



(-)-1-((3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphephenyl)-2-(hydroxyimino)pyrolidin-3-yl)-3-(4-flophenyl)ure

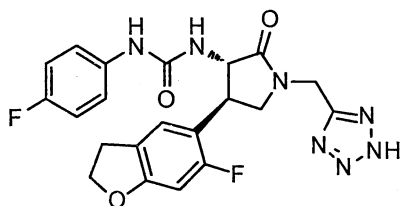
Phương pháp giống như trong ví dụ 33-1 được thực hiện bằng cách sử dụng 1-((3S*,4R*,Z)-2-[[tert-butyl(dimethylsilyl)oxy]imino]-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-flophenyl)ure thay cho 1-((3S*,4R*,Z)-2-[[tert-butyl(dimethylsilyl)oxy]imino]-4-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-flophenyl)ure để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,42 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,49-3,57 (1H, m), 3,75 (3H, s), 5,02 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,48 (1H, s), 6,72 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 8,52 (1H, s), 8,90 (1H, s).

MS (ESI+) m/z: 395 (MH⁺).

[α]_D26 = -21 (c 0,10, EtOH)

Ví dụ 34-1



(-)-1-[(3S*,4R*)-1-[(2H-tetrazol-5-yl)methyl]-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure

Natri azit (22 mg), trietylamin (47 μL), và axit axetic (19 μL) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[(3S*,4R*)-1-(xyanometyl)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure (35 mg) trong hỗn hợp gồm toluen (850 μL) và N,N-dimetylformamit (500 μL) để tạo ra dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 125°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước axit xitric 10% được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô thu được được rửa bằng dietyl ete, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu xám (24 mg).

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,31-3,35 (1H, m), 3,64

(1H, t, J = 9,2 Hz), 3,71-3,78 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 9,2 Hz), 4,70-4,76 (2H, m), 4,85-4,89 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,64 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,34-7,40 (3H, m), 8,67 (1H, s), 16,47 (1H, brs).

MS (ESI+) m/z: 456(MH⁺).

[α]_D26 = -120 (c 0,09, EtOH)

Tiếp theo, các kết quả chứng minh khả năng của hợp chất theo sáng chế sẽ được thể hiện dựa vào các ví dụ thử nghiệm.

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm đánh giá hoạt tính chủ vận trên FPRL1 của người

(1-1) Cấu trúc của vector biểu hiện FPRL1 của người

FPRL của người (SEQ ID NO: 3) được khuếch đại trong phản ứng PCR từ ADN bổ trợ thu được từ dòng tế bào bệnh bạch cầu đơn nhân THP-1 (TIB-202, ATCC) làm khuôn mẫu bằng cách sử dụng đoạn môi xuôi được nêu trong SEQ ID NO: 1, đoạn môi ngược được nêu trong SEQ ID NO: 2, và KOD-plus- ver. 2 (KOD-211, TOYOBO CO., LTD.). Sản phẩm PCR đã được khuếch đại và vector nguyên bản pCMV (212220, STRATAGENE) được phân cắt bằng Hind III (1060A, Takara Bio Inc.) và XhoI (1094A, Takara Bio Inc.), và sản phẩm cắt thu được được nối với Ligation high ver. 2 (LGK-201, TOYOBO CO., LTD.). Sản phẩm nối này được biến nạp vào trong DH5 α (DNA-901, TOYOBO CO., LTD.), được nuôi cấy trên 100 μ g/ml môi trường LB chứa kanamycin, và được tinh chế bằng HiSpeed Plasmid Maxi Kit (12662, QIAGEN).

(1-2) Cấu trúc của vector biểu hiện G α 15 của người

G α 15 của người (SEQ ID NO: 6) được khuếch đại trong phản ứng PCR từ ADN bổ trợ thu được từ dòng tế bào bệnh bạch cầu thể tủy HL-60 (CCL-240, ATCC) làm khuôn mẫu bằng cách sử dụng đoạn môi xuôi được nêu trong SEQ ID NO: 4, đoạn môi ngược được nêu trong SEQ ID NO: 5, và KOD-plus- ver. 2. Sản phẩm PCR đã được khuếch đại và vector nguyên bản pCMV được phân cắt bằng Hind III và XhoI, và sản phẩm cắt thu được được nối với Ligation high ver. 2. Sản phẩm nối này được biến nạp vào trong DH5 α , được nuôi cấy trên 100 μ g/ml môi

trường LB chứa kanamycin, và được tinh chế bằng HiSpeed Plasmid Maxi Kit.

(2-1) Phương pháp nuôi cấy và nuôi cấy cấp hai HEK293

HEK293 (JCRB9068, NIBIO) được nuôi cấy trong tủ ủ ở 5% CO₂ và 37°C bằng cách sử dụng DMEM (11885-092, GIBCO) chứa 10% FBS và 1×Penixilin-Streptomycin (15140-122, GIBCO). Việc nuôi cấy cấp hai được thực hiện như sau: Các tế bào đã đạt tới mức độ hợp dòng là 80 đến 90% được rửa bằng PBS(-), được tách ra bằng cách sử dụng Trypsin-EDTA 0,25% (25200-072, GIBCO), được ly tâm, tạo hỗn dịch lại trong môi trường mới, và sau đó, tạo mầm trong đĩa được phủ collagen typ 1 (4020-010, IWAKI) với tỷ lệ chia là 1 : 8 (được nuôi cấy trong 3 ngày).

(2-2) Đưa các vector biểu hiện FPRL1 và Gα15 của người vào

HEK293 đã đạt tới mức độ hợp dòng là 80 đến 90% được rửa bằng PBS(-), được tách ra bằng cách sử dụng Trypsin-EDTA 0,25%, được ly tâm, và tạo hỗn dịch lại trong môi trường mới không chứa 1×Penixilin-Streptomycin. Các tế bào này được gây nhiễm trong đĩa 6 lỗ được phủ collagen typ 1 (4810-010, IWAKI) đến mức 5×10^5 tế bào/2,5 ml/lỗ và được nuôi cấy qua đêm. Vào ngày tiếp theo, các vector biểu hiện FPRL1 và Gα15 của người được đưa vào bằng cách sử dụng chất chuyển nạp Lipofectamine 2000 (11668-019, Life technologies). Đầu tiên, các vector biểu hiện FPRL1 và Gα15 của người được pha loãng bằng môi trường huyết thanh đã được làm giảm Opti-MEM I (Opti-MEM I Reduced Serum Medium) (31985-070, GIBCO) đến 2 µg/250 µL/lỗ và chất chuyển nạp Lipofectamine 2000 được pha loãng bằng Opti-MEM I Reduced Serum Medium đến 4 µL/250 µL/lỗ. Các vector và chất phản ứng được khuếch tán nhẹ nhàng, và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Dung dịch vector này được trộn với chất chuyển nạp Lipofectamine 2000 với các lượng bằng nhau. Để tạo ra phức hợp của các vector và chất chuyển nạp Lipofectamine 2000, hỗn hợp này được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, và được bổ sung ở mức 500 µl/lỗ vào môi trường tế bào đã được gây nhiễm. Các tế bào đã xử lý được nuôi cấy trong 24 giờ,

được gây nhiễm trong đĩa 96 lỗ được phủ Poly-D-Lysin (356640, BD Biosciences) ở mật độ tế bào là 7×10^4 tế bào/100 μl /lỗ, và được nuôi cấy trong 24 giờ nữa. Các tế bào thu được được sử dụng trong thử nghiệm đo sự huy động canxi trong tế bào.

(3) Đánh giá hoạt tính chủ vận trên FPRL1 của người (thử nghiệm huy động canxi trong tế bào)

Một lượng thích hợp của mỗi hợp chất thử nghiệm thứ tiên được cân, và được hòa tan đến nồng độ 10^{-2} M bằng cách bổ sung dimethyl sulfoxit (DMSO). Để tính trị số EC₅₀ của hoạt tính chủ vận, mỗi dung dịch hợp chất được pha loãng liên tiếp bằng DMSO theo mức tăng 10 lần để tạo ra tám dung dịch có nồng độ nằm trong khoảng từ 10^{-2} M đến 10^{-9} M. Dung dịch hợp chất đã tạo ra có mỗi nồng độ được pha loãng 100 lần bằng dung dịch đệm thử nghiệm trong kit thử nghiệm canxi Fluo-4 NW (F36206, Life technologies), và được phân phối với lượng 100 μl vào trong đĩa 96 lỗ có dạng đáy chữ V. Đĩa đã được phân phối bằng các dung dịch hợp chất được thiết đặt ở Flexstation (Molecular Devices, LLC.) cho đến khi đo.

Tiếp theo, 10 ml dung dịch đệm thử nghiệm và 100 μl dung dịch probenecid (được hòa tan bằng cách bổ sung 1 ml dung dịch đệm thử nghiệm vào dung dịch dự trữ 250 mM) được trộn kỹ và được hòa tan trong hỗn hợp màu Fluo-4 NW. Môi trường của các tế bào đã được gây nhiễm vào ngày trước đó được loại bỏ, hỗn hợp màu Fluo-4 NW đã hòa tan được bổ sung vào với lượng 90 μl /lỗ, và phản ứng xảy ra trong bóng tối ở nhiệt độ 37°C trong 45 phút. Các tế bào sau khi phản ứng và các chip để bổ sung hợp chất được thiết đặt ở Flexstation, và mức độ biến đổi về cường độ phát huỳnh quang theo thời gian sau khi bổ sung hợp chất được đo [lượng hợp chất được bổ sung = 10 μl (nồng độ cuối: 10^{-5} M đến 10^{-12} M), bước sóng kích thích: 485 nm, bước sóng được đo: 525 nm, 1,5 giây $\times$ 54 lần đọc]. Trị số được tính bằng cách lấy trị số cực đại của đơn vị huỳnh quang tương đối trừ đi trị số nền trong khi bổ sung DMSO, và được phân tích. Tất cả các số liệu đo được phân tích bằng Prism 4 là công cụ phân tích dữ liệu. Nồng độ mol

dẫn đến mức độ hoạt hóa tối đa 50% được tính làm trị số EC50. Các trị số EC50 của các hợp chất thử nghiệm thu được được thể hiện trong các bảng I đến V.

Bảng I

Hợp chất được thử nghiệm	EC50 (nM)
Ví dụ 1-1	0,09
Ví dụ 1-2	0,09
Ví dụ 1-3	2,57
Ví dụ 1-5	2,88
Ví dụ 1-6	0,20
Ví dụ 1-7	0,22
Ví dụ 1-8	0,90
Ví dụ 1-9	0,45
Ví dụ 1-10	3,98

Bảng II

Hợp chất được thử nghiệm	EC50 (nM)
Ví dụ 1-11	1,59
Ví dụ 1-12	0,06
Ví dụ 1-13	0,15
Ví dụ 1-14	4,12
Ví dụ 1-16	0,24
Ví dụ 1-18	0,36
Ví dụ 1-19	0,72
Ví dụ 1-20	1,75
Ví dụ 1-22	0,11
Ví dụ 1-23	0,78
Ví dụ 1-24	3,20
Ví dụ 1-26	1,91
Ví dụ 1-31	2,67

Ví dụ 1-32	4,54
Ví dụ 1-35	0,76
Ví dụ 1-39	3,51
Ví dụ 1-40	1,44
Ví dụ 1-41	0,73
Ví dụ 1-43	5,13
Ví dụ 1-53	0,18
Ví dụ 1-54	0,11
Ví dụ 1-55	1,02
Ví dụ 7-1	1,09
Ví dụ 7-2	0,45
Ví dụ 7-7	1,56
Ví dụ 7-8	0,95
Ví dụ 7-9	0,16
Ví dụ 8-1	0,29
Ví dụ 9-1	0,86
Ví dụ 12-1	0,13
Ví dụ 12-4	0,05
Ví dụ 14-1	0,32
Ví dụ 15-1A	0,01
Ví dụ 15-1B	1,99
Ví dụ 17-1	0,11
Ví dụ 18-1	2,36
Ví dụ 19-1	0,21

Bảng III

Hợp chất được thử nghiệm	EC50 (nM)
Ví dụ 20-1	0,47
Ví dụ 21-1	0,04
Ví dụ 23-1	0,09

Ví dụ 24-1	0,09
Ví dụ 25-1	0,04
Ví dụ 26-1	0,07
Ví dụ 27-1	3,14
Ví dụ 31-1	1,94
Ví dụ 32-1	0,13
Ví dụ 32-2	0,03
Ví dụ 32-3	0,05
Ví dụ 32-4	0,17
Ví dụ 32-5	0,03
Ví dụ 32-6	0,37
Ví dụ 33-1	1,14

Bảng IV

Hợp chất được thử nghiệm	EC50 (nM)
Ví dụ 1-57	0,16
Ví dụ 1-58	0,32
Ví dụ 1-62	1,05
Ví dụ 1-63	0,92
Ví dụ 1-68	0,08
Ví dụ 1-71	0,09
Ví dụ 1-72	0,05
Ví dụ 1-73	1,2
Ví dụ 1-74	1,8
Ví dụ 1-77	5,2
Ví dụ 1-80	0,69
Ví dụ 1-84	1,92
Ví dụ 1-85	3,5
Ví dụ 7-10	2,31
Ví dụ 7-12	3,9

Ví dụ 8-2	1,6
Ví dụ 12-11	4,57
Ví dụ 12-12	0,9
Ví dụ 12-13	1,12
Ví dụ 12-15	0,43
Ví dụ 16-2	0,49
Ví dụ 16-3	0,75
Ví dụ 17-2	0,07
Ví dụ 17-3	0,29
Ví dụ 22-2	0,38
Ví dụ 24-3	1,1
Ví dụ 24-4	0,81
Ví dụ 24-5	1,6
Ví dụ 24-6	0,4
Ví dụ 24-7	0,69
Ví dụ 24-8	0,39
Ví dụ 24-9	0,88
Ví dụ 24-10	1,0
Ví dụ 24-11	0,06
Ví dụ 24-12	2,2
Ví dụ 24-13	0,11
Ví dụ 24-14	0,12
Ví dụ 24-15	0,03
Ví dụ 24-16	0,15

Bảng V

Hợp chất được thử nghiệm	EC50 (nM)
Ví dụ 24-17	0,02
Ví dụ 24-18	0,03

Ví dụ 24-19	0,33
Ví dụ 24-20	0,15
Ví dụ 24-21	0,45
Ví dụ 24-22	1,32
Ví dụ 24-23	0,8
Ví dụ 24-24	0,46
Ví dụ 27-2	0,1
Ví dụ 28-4	1,64
Ví dụ 28-5	1,42
Ví dụ 32-8	0,44
Ví dụ 32-9	0,3
Ví dụ 32-10	0,53
Ví dụ 32-11	0,88
Ví dụ 32-12	0,27
Ví dụ 32-13	0,25
Ví dụ 32-14	0,82
Ví dụ 32-15	0,27
Ví dụ 32-16	0,54
Ví dụ 32-17	0,57
Ví dụ 32-18	0,54
Ví dụ 32-19	0,13
Ví dụ 32-20	2,86
Ví dụ 33-2	0,03

Như thấy được từ các bảng I đến V, các hợp chất (I) theo sáng chế hoặc các muối được dụng của chúng thể hiện tác dụng chủ vận FPRL1 nổi trội.

Ví dụ thử nghiệm 2

Tác dụng của việc cảm ứng lipopolysaccarit lên sự thâm nhiễm bạch cầu trung tính trong phổi của chuột

Hợp chất cần thử nghiệm được dùng cho chuột (BALB/c, đực) qua đường miệng, và sau 30 phút, các con chuột được đưa vào vật chứa bằng chất dẻo. Lipopolysaccarit (0,3 mg/ml) được hòa tan trong nước muối sinh lý được tạo sol khí bằng máy phun khí dung sóng siêu âm (NE-U17, OMRON Corporation), và được cho tiếp xúc với chuột trong 10 phút. Sau 5 giờ, chuột đã bị gây mê được làm chết bằng cách hút hết máu. Ống thông được luồn vào đường hô hấp và việc thực rửa phế quản-phế nang (bronchoalveolar lavage - BAL) bằng 1 ml dung dịch NaCl 0,85% chứa 0,4% natri xitrat được thực hiện. Thao tác này được lặp lại 3 lần, để thu được dịch lỏng BAL. Dịch lỏng BAL được ly tâm ở 4°C và ×200 g trong 5 phút, và các hạt được tạo huyền phù trong nước muối sinh lý chứa 0,1% BSA. Số lượng tế bào bạch cầu được đếm bằng cách sử dụng dung dịch Turks kết hợp với kính hiển vi, và tổng số tế bào bạch cầu được tính. Các tế bào bạch cầu được cố định trên phiến kính bằng Cytospin 3 (Thermo BioAnalysis Japan K. K.). Các tế bào được nhuộm bằng Diff-Quik (SYSMEX INTERNATIONAL REAGENTS CO., LTD.), và số lượng của nó được đếm bằng kính hiển vi, và tỷ lệ bạch cầu trung tính được tính. Tỷ lệ bạch cầu trung tính được nhân với tổng số tế bào bạch cầu để tính tổng số bạch cầu trung tính. Tác dụng của hợp chất được thử nghiệm thể hiện tỷ lệ phần trăm (%) giảm so với tổng số bạch cầu trung tính đối chứng. Các tỷ lệ giảm của các hợp chất thử nghiệm thu được được thể hiện trong các bảng VI đến VIII.

Bảng VI

Hợp chất được thử nghiệm	Tỷ lệ giảm	Liều (mg/kg)
Ví dụ 1-1	95,1	1
Ví dụ 1-2	99,2	1
Ví dụ 1-7	96,9	1
Ví dụ 1-9	98,5	3

Bảng VII

Hợp chất được thử nghiệm	Tỷ lệ giảm	Liều (mg/kg)
--------------------------	------------	--------------

Ví dụ 1-12	96,8	1
Ví dụ 1-16	95,8	1
Ví dụ 1-18	98,3	1
Ví dụ 1-22	93,1	1
Ví dụ 1-23	98,9	3
Ví dụ 1-31	69,7	1
Ví dụ 1-53	78,9	1
Ví dụ 1-54	98,6	3
Ví dụ 1-55	83,7	3
Ví dụ 12-1	97,4	3
Ví dụ 25-1	99,1	3
Ví dụ 26-1	99,6	1
Ví dụ 32-1	99,0	3
Ví dụ 32-3	99,1	3
Ví dụ 32-5	99,8	1

Bảng VIII

Hợp chất được thử nghiệm	Tỷ lệ giảm (%)	Liều (mg/kg)
Ví dụ 1-68	85,6	3
Ví dụ 1-71	79,7	3
Ví dụ 1-72	93,3	3
Ví dụ 1-84	99,2	1
Ví dụ 7-2	87,7	1
Ví dụ 9-1	57,0	3
Ví dụ 32-12	96,8	1

Như thấy được từ các bảng VI đến VIII, các hợp chất (I) theo sáng chế hoặc các muối được dụng của chúng có tác dụng làm giảm sự thâm nhiễm bạch cầu trung tính nổi trội.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có tác dụng làm giảm sự thâm nhiễm bạch cầu trung tính nổi trội do tác dụng chủ vận FPRL1 nổi trội, và do đó, hữu ích làm chất điều trị hoặc phòng bệnh viêm, bệnh đường hô hấp mạn tính, bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng máu, các triệu chứng dị ứng, bệnh nhiễm retrovirus HIV, rối loạn tuần hoàn, bệnh viêm thần kinh, rối loạn thần kinh, chứng đau, bệnh do nhiễm thể đạm độc, bệnh thoái hóa dạng tinh bột, rối loạn miễn dịch và các bệnh tương tự.

Mô tả không có Danh mục trình tự

Danh mục trình tự 1

SEQ ID NO: 1 là trình tự của đoạn môi xuôi được sử dụng để khuếch đại ADN của FPRL1 của người (SEQ ID NO: 3), và được bổ sung vị trí nhận diện Hind III.

Danh mục trình tự 2

SEQ ID NO: 2 là trình tự của đoạn môi ngược được sử dụng để khuếch đại ADN của FPRL1 của người (SEQ ID NO: 3), và được bổ sung vị trí nhận diện XhoI.

Danh mục trình tự 3

SEQ ID NO: 3 là khung đọc mở (open reading frame - ORF) của FPRL1 của người, và là trình tự ADN của vị trí được dịch mã thành axit amin.

Danh mục trình tự 4

SEQ ID NO: 4 là trình tự của đoạn môi xuôi được sử dụng để khuếch đại ADN của Gα15 của người (SEQ ID NO: 6), và được bổ sung vị trí nhận diện Hind III.

Danh mục trình tự 5

SEQ ID NO: 5 là trình tự của đoạn môi ngược được sử dụng để khuếch đại ADN của Gα15 của người (SEQ ID NO: 6), và được bổ sung vị trí nhận diện

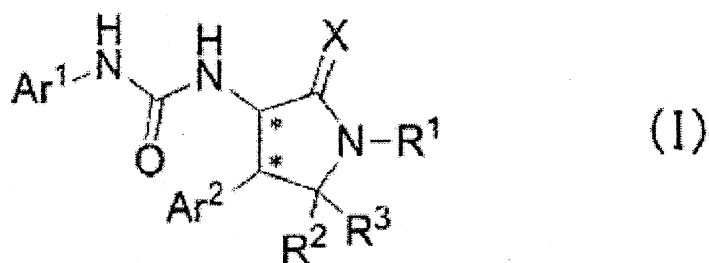
XhoI.

Danh mục trình tự 6

SEQ ID NO: 6 là khung đọc mở (ORF) của Gα15 của người, và là trình tự ADN của vị trí được dịch mã thành axit amin.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó:



trong đó trong công thức (I), Ar¹ là nhóm phenyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm dị vòng thơm có hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử và tùy ý có (các) phần tử thế;

Ar² là nhóm phenyl tùy ý có (các) phần tử thế (ngoại trừ nhóm phenyl chỉ được thế bằng (các) nguyên tử halogen), nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm dị vòng thơm có hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử và tùy ý có (các) phần tử thế;

X là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất nêu trong mục a), b), và c) sau:

a) nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh,

b) NR⁴, và

c) NOR⁴, trong đó:

trong đó X là hợp chất nêu trong mục b) hoặc c), R⁴ là nguyên tử hydro, nhóm phenyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R¹ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

R² và R³ độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế hoặc cùng nhau tạo ra nhóm C₂₋₆ alkylen; và

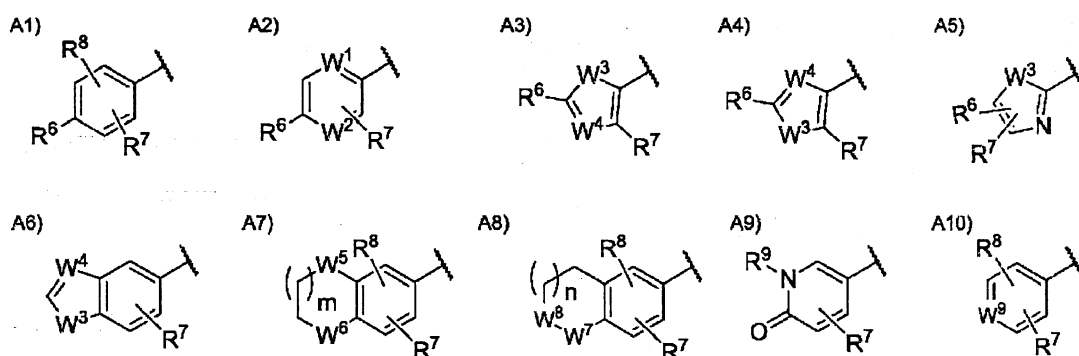
mỗi nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị là nguyên tử cacbon không đối xứng;

trong đó (các) phần tử thể tùy ý là một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm:

các nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxy, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm formyl, nhóm C₁₋₆ axyl, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ alkylamino, nhóm di-C₁₋₆ alkylamino, nhóm C₁₋₆ alkoxy, nhóm C₁₋₆ alkylthio, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl, nhóm xycloalkyl dị vòng có 4 đến 10 cạnh, nhóm hydrocacbon vòng thơm tùy ý có nguyên tử halogen, nhóm dị vòng thơm, nhóm C₁₋₆ alkylcarbonylamino, nhóm C₃₋₆ xycloalkylcarbonylamino, nhóm heteroxycloalkylcarbonylamino có 4 đến 10 cạnh, nhóm carbonylamino hydrocacbon vòng thơm, và nhóm carbonylamino dị vòng thơm, với điều kiện nếu nhóm tùy ý có (các) phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, nhóm dị vòng thơm có 5 cạnh, nhóm dị vòng thơm có 6 cạnh, nhóm dị vòng thơm hai vòng có 8 hoặc 9 nguyên tử và nhóm dị vòng, thì phần tử thể tùy ý này không phải là nhóm di-C₁₋₆ alkylamino.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dung của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó (các) phần tử thể tùy ý là giống như được xác định trong điểm 1, và trong đó:

trong công thức (I), Ar² là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9), và A10):



trong đó nếu Ar² là nhóm có công thức A2), W¹ là nguyên tử nitơ hoặc CH tùy ý được thế bằng nguyên tử hydro, bằng nguyên tử halogen, hoặc bằng nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thể;

nếu Ar² là nhóm có công thức A2), W² là CH hoặc nguyên tử nitơ;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A3), A4), A5), hoặc A6), W^3 là nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A3), A4), hoặc A6), W^4 là CH hoặc nguyên tử nitơ;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7), W^5 là CH_2 , nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7), W^6 là $C=O$, CH_2 , CF_2 , $CHOH$, NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl, SO, SO_2 , nguyên tử oxy, hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A8), W^7 là NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl hoặc $C=O$;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A8), W^8 là $C=O$ với W^7 là NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl và W^8 là NH tùy ý được thế bằng nhóm C_{1-6} alkyl với W^7 là $C=O$;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A10), W^9 là nguyên tử nitơ hoặc $N=O$;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), A2), A3), A4), hoặc A5), R^6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, $-CONR^{10}R^{11}$, hoặc $-NR^{10}R^{11}$, trong đó nếu R^6 là $-CONR^{10}R^{11}$ hoặc $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-10} heteroxycloalkyl;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9), hoặc A10), R^7 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), A7), A8), hoặc A10), R^8 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế;

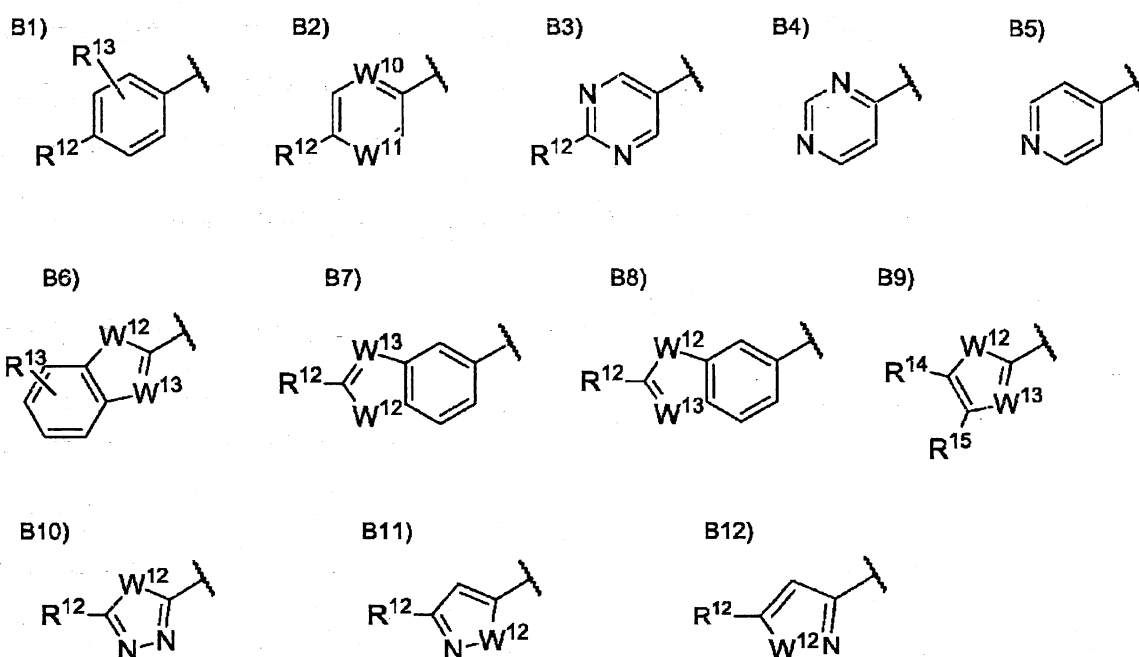
nếu Ar^2 là nhóm có công thức A9), R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7), thì m bằng 0 hoặc 1; và

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A8), thì n bằng 0 hoặc 1;

với điều kiện nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), thì tổ hợp của các phần tử thế R^6 , R^7 và R^8 không phải là tổ hợp nguyên tử hydro và nguyên tử halogen.

3. Hợp chất theo điểm 2 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó (các) phần tử thế tùy ý là giống như được xác định trong điểm 1, và trong đó trong công thức (I), Ar^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức B1), B2), B3), B4), B5), B6), B7), B8), B9), B10), B11), và B12):



trong đó nếu Ar^1 là nhóm có công thức B2), B3), B7), B8), B10), B11), hoặc B12), R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{3-6} xycloalkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{3-6} cycloalkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} axyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{2-6} alkenyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{2-6} alkynyl, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, trong đó nếu R^{12} là $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ hoặc $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro,

nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₁₋₆ axyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế và R¹¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc R¹⁰ và R¹¹ cùng nhau tạo ra nhóm C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl;

nếu Ar¹ là nhóm có công thức B1), R¹² là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₁₋₆ alkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₃₋₆ xycloalkoxy tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₁₋₆ axyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₂₋₆ alkenyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₂₋₆ alkynyl, nhóm C₁₋₆ alkoxycarbonyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfanyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, trong đó nếu R¹² là - CONR¹⁰R¹¹ hoặc -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, nhóm C₁₋₆ axyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl tùy ý có (các) phần tử thế và R¹¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có (các) phần tử thế, hoặc R¹⁰ và R¹¹ cùng nhau tạo ra nhóm C₃₋₁₀ heteroxycloalkyl, và R¹³ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R¹² và R¹³ có thể cùng nhau tạo ra nhóm C₃₋₅ alkylene hoặc nhóm C₁₋₂ alkylenedioxy;

nếu Ar¹ là nhóm có công thức B6), R¹³ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl;

nếu Ar¹ là nhóm có công thức B9), R¹⁴ và R¹⁵ độc lập với nhau là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₆ alkoxy;

nếu Ar¹ là nhóm có công thức B2), thì một nhóm trong số W¹⁰ và W¹¹ là nguyên tử nitơ, và nhóm kia là CH hoặc nguyên tử nitơ;

nếu Ar¹ là nhóm có công thức B6), B7), B8), B9), B10), B11), hoặc B12), W¹² là nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc N-R¹⁶, trong đó nếu W¹² là N-R¹⁶, R¹⁶ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl; và

nếu Ar¹ là nhóm có công thức B6), B7), B8), hoặc B9), W¹³ là CH hoặc nguyên tử nitơ.

4. Hợp chất theo điểm 3 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó (các) phần tử thể tùy ý là giống như được xác định trong điểm 1, và trong đó:

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), A2), A3), A4), hoặc A5), R^6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm halo- C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{1-6} axyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thể, $-CONR^{10}R^{11}$, hoặc $-NR^{10}R^{11}$, trong đó nếu R^6 là $-CONR^{10}R^{11}$ hoặc $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} axyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-10} heteroxycloalkyl;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9), hoặc A10), R^7 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), A7), A8), hoặc A10), R^8 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl; và

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A9), R^9 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl; với điều kiện nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), các tổ hợp của các phần tử thể R^6 , R^7 và R^8 không phải là tổ hợp nguyên tử hydro và nguyên tử halogen.

5. Hợp chất theo điểm 4 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó (các) phần tử thể tùy ý là giống như được xác định trong điểm 1, và trong đó R^1 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm halo- C_{1-6} alkyl, nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl, nhóm carboxy C_{1-6} alkyl, nhóm carbamoyl C_{1-6} alkyl, nhóm mono C_{1-6} alkylcarbamoyl C_{1-6} alkyl, nhóm di- C_{1-6} alkylcarbamoyl C_{1-6} alkyl, nhóm aminosulfonyl C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-3} alkyl dị vòng thơm tùy ý có (các) phần tử thể, hoặc nhóm phenyl C_{1-3} alkyl tùy ý có (các) phần tử thể;

R^2 và R^3 độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-3} alkyl hoặc cùng nhau tạo ra nhóm C_{2-6} alkylen;

nếu Ar^1 là nhóm có công thức B2), B3), B7), B8), B10), B11), hoặc B12), R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm halo- C_{1-6} alkyl, nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{3-6} xycloalkyl, nhóm C_{3-6} xycloalkoxy, nhóm C_{1-6} axyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{2-6} alkynyl, nhóm C_{1-6} alkoxycarbonyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, - $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, - $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, trong đó nếu R^{12} là - $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ hoặc - $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} axyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-10} heteroxycloalkyl;

nếu Ar^1 là nhóm có công thức B1), R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm halo- C_{1-6} alkyl, nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{3-6} xycloalkyl, nhóm C_{3-6} xycloalkoxy, nhóm C_{1-6} axyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{2-6} alkynyl, nhóm C_{1-6} alkoxycarbonyl group, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, - $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, - $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, trong đó nếu R^{12} là - $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ hoặc - $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} axyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-10} heteroxycloalkyl, và R^{13} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{12} và R^{13} có thể cùng nhau tạo ra nhóm C_{3-5} alkylene hoặc nhóm C_{1-2} alkylenedioxy; và

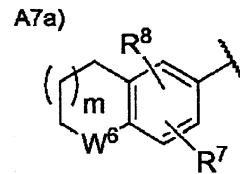
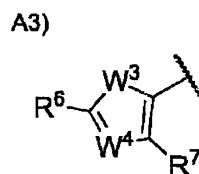
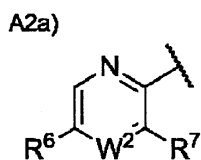
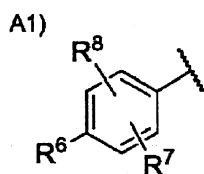
X là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất nêu trong mục a), b), và c) sau:

- a) nguyên tử oxy,
- b) NR^4 , và
- c) NOR^4 , trong đó,

trong đó X là hợp chất nêu trong mục b) hoặc c), R^4 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl, nhóm phenyl, nhóm dị vòng, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl.

6. Hợp chất theo điểm 5 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó:

trong công thức (I), Ar^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức A1), A2a), A3), và A7a):



trong đó nếu Ar^2 là nhóm có công thức A2a), W^2 là giống như được xác định trong điểm 2 nếu Ar^2 là nhóm có công thức A2);

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A3), W^4 là giống như được xác định trong điểm 2 nếu Ar^2 là nhóm có công thức A3);

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7a), W^6 là giống như được xác định trong điểm 2 nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7);

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), A2a), A3), hoặc A7a), R^7 là giống như được xác định trong điểm 4 nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), A2), A3), hoặc A7);

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1) hoặc A7a), R^8 là giống như được xác định trong điểm 4 nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1) hoặc A7);

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7a), thì m là giống như được xác định trong điểm 2 nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7);

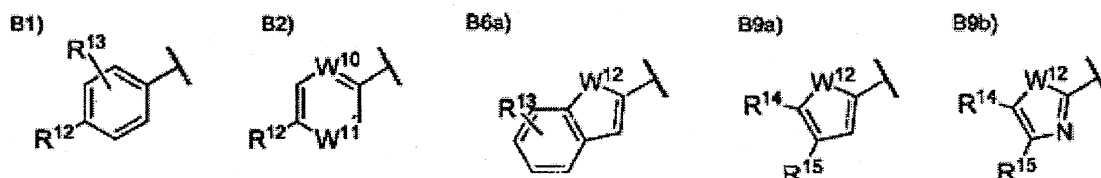
nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), A2a), hoặc A3), R^6 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm halo- C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{1-6} axyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl, -CONR¹⁰R¹¹, hoặc -NR¹⁰R¹¹, trong đó nếu R^6 là -CONR¹⁰R¹¹ hoặc -NR¹⁰R¹¹, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm C_{1-6} axyl và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{10} và R^{11} có thể cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidiny, nhóm piperidiny, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm morpholinyl; và

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A3), W^3 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

với điều kiện nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1), các tổ hợp của các phần tử thế R^6 , R^7 và R^8 không phải là tổ hợp nguyên tử hydro và nguyên tử halogen.

7. Hợp chất theo điểm 6 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó (các) phần tử thế tùy ý là giống như được xác định trong điểm 1, và trong đó:

trong công thức (I), Ar^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức B1), B2), B6a), B9a), và B9b):



trong đó nếu Ar^1 là nhóm có công thức B6a), R^{13} là giống như được xác định trong điểm 3 nếu Ar^1 là nhóm có công thức B6);

nếu Ar^1 là nhóm có công thức B9a) hoặc B9b), R^{14} và R^{15} là giống như được xác định trong điểm 3 nếu Ar^1 là nhóm có công thức B9);

nếu Ar^1 là nhóm có công thức B2), W^{10} và W^{11} là giống như được xác định trong điểm 3 nếu Ar^1 là nhóm có công thức B2);

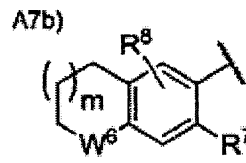
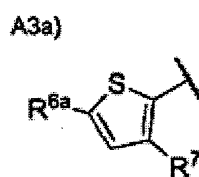
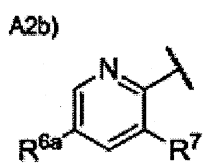
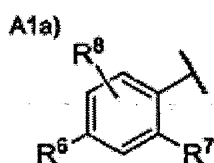
nếu Ar^1 là nhóm có công thức B2), R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm halo- C_{1-6} alkyl, nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{3-6} xycloalkyl, nhóm C_{3-6} xycloalkoxy, nhóm C_{1-6} axyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{1-6} alkoxy carbonyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, $-CONR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, trong đó nếu R^{12} là $-CONR^{10}R^{11}$ hoặc $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm C_{1-6} axyl và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{10} và R^{11} có thể cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm morpholinyl;

nếu Ar^1 là nhóm có công thức B1), R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm halo- C_{1-6} alkyl, nhóm hydroxy C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{3-6} xycloalkyl, nhóm C_{3-6} xycloalkoxy, nhóm C_{1-6} axyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{1-6} alkoxy carbonyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl, $-CONR^{10}R^{11}$,

-NR¹⁰R¹¹, nhóm aryloxy, hoặc nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thế, trong đó nếu R¹² là -CONR¹⁰R¹¹ hoặc -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ là nguyên tử hydro, nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₆ axyl và R¹¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R¹⁰ và R¹¹ có thể cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidiny, nhóm piperidiny, nhóm piperaziny, hoặc nhóm morpholiny, và R¹³ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm xyano, hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl, hoặc R¹² và R¹³ có thể cùng nhau tạo ra nhóm C₃₋₅ alkylen hoặc nhóm C₁₋₂ alkylenedioxy; và nếu Ar¹ là nhóm có công thức B6a), B9a), hoặc B9b), W¹² là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

8. Hợp chất theo điểm 7 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó:

trong công thức (I), Ar² là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức A1a), A2b), A3a), và A7b):



trong đó nếu Ar² là nhóm có công thức A1a), R⁶ là giống như được xác định trong điểm 6 nếu Ar² là nhóm có công thức A1);

nếu Ar² là nhóm có công thức A1a) hoặc A7b), thì R⁸ là giống như được xác định trong điểm 4 nếu Ar² là nhóm có công thức A1) hoặc A7);

nếu Ar² là nhóm có công thức A7b), thì m là giống như được xác định trong điểm 2 nếu Ar² là nhóm có công thức A7);

R¹ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C₁₋₃ alkyl, nhóm C₁₋₃ alkoxy, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl, nhóm carboxy C₁₋₃ alkyl, nhóm carbamoyl C₁₋₃ alkyl, nhóm mono-C₁₋₂ alkylcarbamoyl C₁₋₃ alkyl, hoặc nhóm di-C₁₋₂ alkylcarbamoyl C₁₋₃ alkyl;

R² và R³ độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₃ alkyl;

trong đó X là hợp chất nêu trong mục b) hoặc c), R⁴ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy C₁₋₄ alkyl, hoặc nhóm C₁₋₃ alkyl;

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A2b) hoặc A3a), R^{6a} là nhóm C_{1-3} alkoxy;

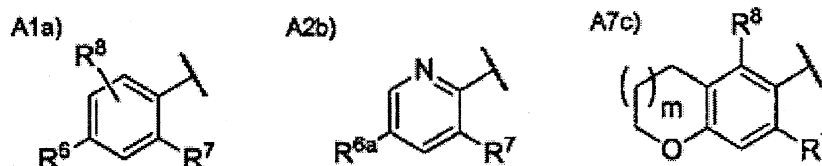
nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1a), A2b), A3a), hoặc A7b), R^7 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nhóm C_{1-3} alkyl; và

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7b), W^6 là $C=O$, CH_2 , CF_2 , $CHOH$, hoặc nguyên tử oxy;

với điều kiện nếu Ar^1 là A1a), các tổ hợp của các phần tử thế R^6 , R^7 và R^8 không phải là tổ hợp nguyên tử hydro và nguyên tử halogen.

9. Hợp chất theo điểm 8 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó:

trong công thức (I), Ar^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức A1a), A2b), và A7c):



trong đó nếu Ar^2 là nhóm có công thức A2b), R^{6a} là giống như được xác định trong điểm 8 nếu Ar^2 là nhóm có công thức A2b);

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1a) hoặc A7c), R^8 là giống như được xác định trong điểm 4 nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1) hoặc A7);

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7c), thì m là giống như được xác định trong điểm 8 nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7b);

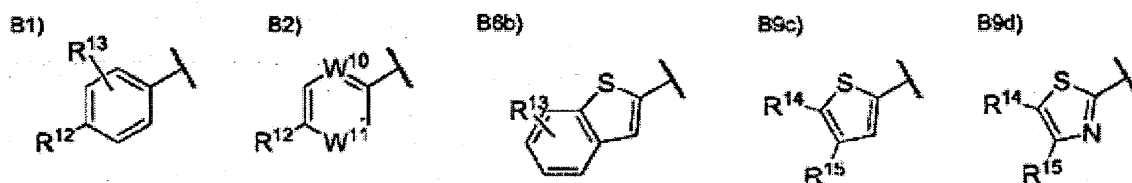
nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1a), R^6 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm halo- C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{1-6} alkylsulfanyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfinyl, hoặc $-CONR^{10}R^{11}$, trong đó nếu R^6 là $-CONR^{10}R^{11}$, R^{10} là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm C_{1-6} axyl và R^{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc R^{10} và R^{11} có thể cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm morpholinyl; và

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1a), A2b), hoặc A7c), R^7 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo;

với điều kiện nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1a), các tổ hợp của các phần tử thế R^6 , R^7 và R^8 không phải là tổ hợp nguyên tử hydro và nguyên tử halogen.

10. Hợp chất theo điểm 9 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó:

trong công thức (I), Ar^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức B1), B2), B6b), B9c), và B9d):



trong đó R^1 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-3} alkyl, nhóm C_{1-3} alkoxy, hoặc nhóm hydroxy C_{1-4} alkyl;

nếu Ar^1 là nhóm có công thức B1) hoặc B2), R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm xyano, nhóm C_{1-3} alkyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy;

nếu Ar^1 là nhóm có công thức B1) hoặc B6b), R^{13} là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo;

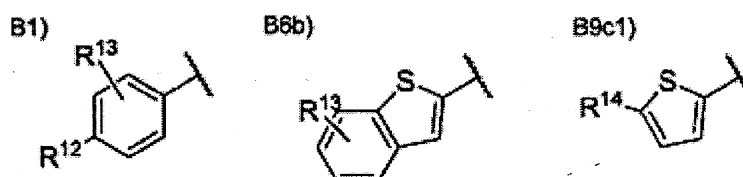
nếu Ar^1 là nhóm có công thức B9c) hoặc B9d), R^{14} là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nhóm C_{1-3} alkyl, nhóm metoxy, hoặc nhóm etoxy;

nếu Ar^1 là nhóm có công thức B9c) hoặc B9d), R^{15} là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, hoặc nguyên tử clo; và

nếu Ar^1 là nhóm có công thức B2), thì một nhóm trong số các nhóm W^{10} và W^{11} là N, và nhóm kia là CH.

11. Hợp chất theo điểm 10 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó:

trong công thức (I), Ar^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức B1), B6b), và B9c1):



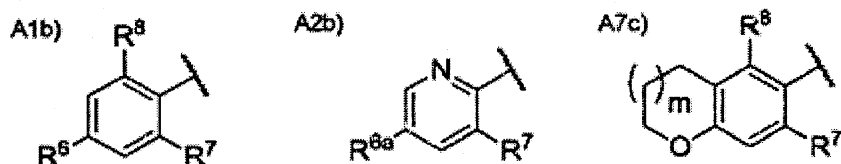
trong đó nếu Ar^1 là nhóm có công thức B1), R^{12} là giống như được xác định trong điểm 10 nếu Ar^1 là nhóm có công thức B1);

nếu Ar^1 là nhóm có công thức B1) hoặc B6b), R^{13} là giống như được xác định trong điểm 10 nếu Ar^1 là nhóm có công thức B1) hoặc B6b); và

nếu Ar^1 là nhóm có công thức B9c1), R^{14} là giống như được xác định trong điểm 10 nếu Ar^1 là nhóm có công thức B9c).

12. Hợp chất theo điểm 11 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó:

trong công thức (I), Ar^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức A1b), A2b), và A7c):



trong đó nếu Ar^2 là nhóm có công thức A2b), R^{6a} là giống như được xác định trong điểm 8 nếu Ar^2 là nhóm có công thức A2b);

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7c), thì m là giống như được xác định trong điểm 8 nếu Ar^2 là nhóm có công thức A7b);

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1b), R^6 là nhóm xyano, nhóm etyl, hoặc nhóm C_{1-3} alkoxy;

R^7 là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo; và

nếu Ar^2 là nhóm có công thức A1b) hoặc A7c), R^8 là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nhóm C_{1-3} alkyl.

13. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó:

hợp chất có công thức (1) là

(-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

(-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphephenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

- (-)-1-(3,4-diflophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphenyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-flo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- 1-[(3S*,4R*)-4-(2-clo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxy-2-metylphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3,5-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-flo-5-metoxypyridin-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(5-metoxythiophen-2-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metylthiophenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,

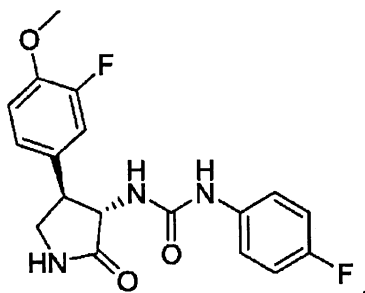
(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-metoxyphe-nyl)ure,
 (-)-1-(5-clothiazol-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure,
 (-)-1-(6-clopyridin-3-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure,
 (-)-1-(5-clopyridin-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure,
 (-)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(5-methylthiophen-2-yl)ure,
 (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxyphe-nyl)-5-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure,
 (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,5R*)-4-(4-metoxyphe-nyl)-5-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure,
 (+)-1-(4-clophenyl)-3-[(3S*,4R*)-2-oxo-4-phenylpyrrolidin-3-yl]ure,
 (±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[4-(4-metoxyphe-nyl)-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure,
 (±)-trans-1-(4-flophenyl)-3-[4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure,
 (±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[4-(4-metoxyphe-nyl)-1-metyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]ure,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-[4-(triflometoxy)phe-nyl]ure,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylure,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(4-phenoxy)phe-nyl)ure,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3-flophenyl)ure,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-(3,4-diflophenyl)ure,

- (-)-1-(5-clothiophen-2-yl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-1-etyl-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-1-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (±)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (+)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-trans-1-(4-clophenyl)-3-[1-(2-hydroxyetyl)-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}-N-metylaxetamit,
- axit (-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}propionic (chất đồng phân A),
- (-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}-N-metylpropionamit (chất đồng phân A),
- axit (-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}propionic (chất đồng phân B),
- (-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}-N-metylpropionamit (chất đồng phân B),
- (-)-2-{(3S*,4R*)-3-[3-(4-flophenyl)ureido]-4-(4-metoxyphe-nyl)-2-oxopyrolidin-1-yl}-N,2-dimetylpropionamit,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphe-nyl)-1-metyl-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxyphe-nyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,

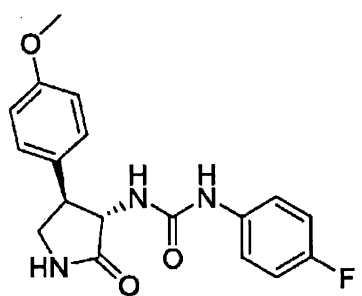
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (+)-1-(4-flophenyl)-3-[(3R*,4S*)-1-metoxy-4-(4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-3,5-diflo-4-[(3R*,4R*)-4-[3-(4-flophenyl)ureido]-5-oxopyrolidin-3-yl]benzamid,
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*)-2-(metoxyimino)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-flo-4-metoxyphenyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-(metoxyimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-[(2-hydroxyetoxo)imino]-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-[(2-hydroxyetoxo)imino]pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-(metylimino)pyrolidin-3-yl]-3-(4-flophenyl)ure,
- (-)-1-(4-flophenyl)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(2-hydroxyimino)-4-(4-metoxyphenyl)pyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(3-hydroxy-4-metylphenyl)ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]-3-(4-flo-3-hydroxyphenyl)ure,
- (-)-1-(4-clo-3-hydroxyphenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-(4-xyanophenyl)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-flo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxopyrolidin-3-yl]ure,
- (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-diflo-4-metoxyphenyl)-2-[(2-hydroxyetoxo)imino]pyrolidin-3-yl]-3-(p-tolyl)ure, hoặc

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-phenylurea.

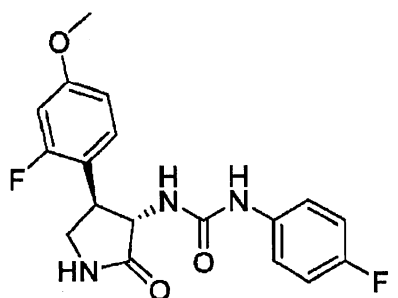
14. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



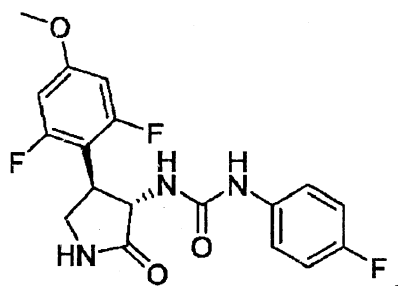
15. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



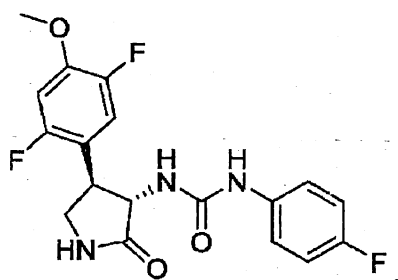
16. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



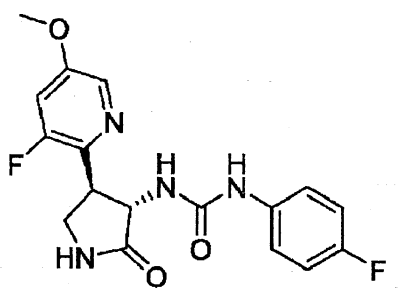
17. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



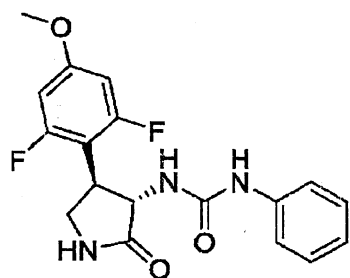
18. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



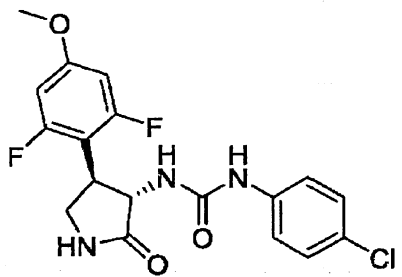
19. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



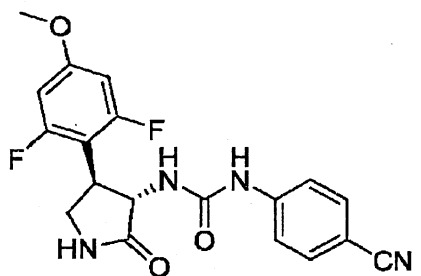
20. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



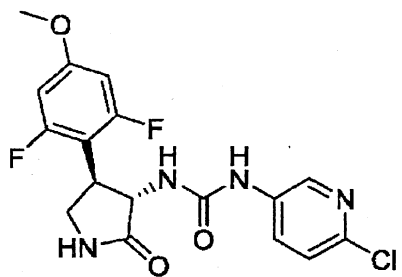
21. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



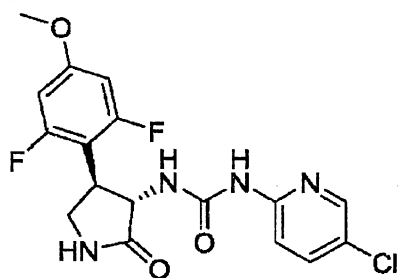
22. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



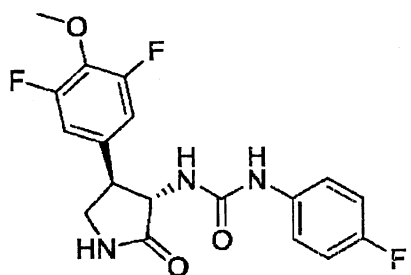
23. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



24. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



25. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, trong đó hợp chất này có công thức:



26. Dược phẩm chứa hoạt chất là hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 25 hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat hoặc hydrat của nó.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> HỢP CHẤT DẪN XUẤT URE HOẶC MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA NÓ

<130> 201315

<160> 6

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 43

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi 5'

<400> 1

cgaagcttca @ccatggaaac @caacttctcc @actcctctga @atg @ 43

<210> 2

<211> 38

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi 3'

<400> 2

cgctcgagtc @atattgcctt @tatttcaatg @tcttcagg @ 38

<210> 3

<211> 1056

<212> ADN

<213> Người

<400> 3

atggaaacca @acttctccac @tcctctgaat @gaatatgaag @aagtgtccta @tgagtctgct @ 60 @
 ggctacactg @ttctgcgat @cctccattg @gtggtgcttg @gggtcacctt @tgtcctcggg 120 @
 gtctgggca @atgggcttg @gatctgggtg @gctggattcc @ggatgacacg @cacagtcacc @ 180
 accatctgtt @acctgaacct @ggccctggct @gacttttctt @tcacggccac @attaccattc @ 240
 ctcatgtct @ccatggccat @gggagaaaaa @tggccttttg @gctggttcct @gtgtaagtta @ 300
 attcacatcg @tggtggacat @caacctctt @ggaagtgtct @tcttgattgg @tttcattgca @ 360
 ctggaccgct @gcatttggt @cctgcatcca @gtctgggccc @agaaccaccg @cactgtgagt @ 420
 ctggccatga @aggtgatcgt @cggaccttg @attcttgctc @tagtccttac @cttgccagtt @ 480
 ttcctctttt @tgactacagt @aactattcca @aatggggaca @catactgtac @tttcaacttt @ 540
 gcatcctggg @gtggcaccac @tgaggagagg @ctgaagggtg @ccattaccat @gctgacagcc @ 600
 agagggatta @tccggtttgt @cattggcttt @agcttgccga @tgtccattgt @tgccatctgc @ 660
 tatgggtcca @ttgcagccaa @gatccacaaa @aagggtatga @ttaaatccag @ccgtccctta @ 720
 cgggtcctca @ctgctgtggt @ggcttctttc @ttcatctgtt @ggtttccctt @tcaactgggt @ 780
 gcccttcttg @gcaccgtctg @gctcaaagag @atgttggtct @atggcaagta @caaatcatt @ 840

gacatcctgg @ttaacccaac @gagctccctg @gccttcttca @acagctgcct @caaccccatg @ 900
 ctttacgtct @ttgtgggcca @agacttccga @gagagactga @tccactccct @gcccaccagt @ 960
 ctggagaggg @ccctgtctga @ggactcagcc @ccaactaatg @acacggctgc @caattctgct @1020
 tcacctcctg @cagagactga @gttacaggca @atgtga 1056

<210> 4
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi 5'

<400> 4
 cgaagcttca @ccatggcccg @ctcgtctgac 29

<210> 5
 <211>
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<400> 5
 cgctcgagtc @acagcaggtt @gatctcgctcc @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @30

<210> 6
 <211> 1125
 <212> ADN
 <213> Người

<400> 6
 atggcccgt @cgctgacctg @gcgctgctgc @ccctggtgcc @tgacggagga @tgagaaggcc @ @60
 @ @
 gccgcccggg @tggaccagga @gatcaacagg @atcctcttgg @agcagaagaa @gcaggaccgc 120
 @
 ggggagctga @agctgctgct @tttgggcca @ggcgagagcg @ggaagagcac @cttcatcaag @ 180
 cagatgcgga @tcatccacgg @cgccggctac @tcggaggagg @agcgcaaggg @cttccgggcc @ 240
 ctggtctacc @agaacatctt @cgtgtccatg @cggggccatga @tcgaggccat @ggagcggctg @ 300
 cagattccat @tcagcaggcc @cgagagcaag @caccacgcta @gcctggtcat @gagccaggac @ 360
 ccctataaag @tgaccacgtt @tgagaagcgc @tacgctgcgg @ccatgcagtg @gctgtggagg @ 420
 gatgcgggca @tccgggcta @ctatgagcgt @cggcggaat @tccacctgct @cgattcagcc @ 480
 gtgtactacc @tgtccacct @ggagcgcac @accgaggagg @gctacgtccc @cacagctcag @ 540
 gacgtgctcc @gcagccgat @gccaccact @ggcatcaacg @agtactgctt @ctccgtgcag @ 600
 aaaaccaacc @tgcggatcgt @ggacgtcggg @ggccagaagt @cagagcgtaa @gaaatggatc @ 660
 cattgtttcg @agaacgtgat @cgccctcatc @tacctggcct @cactgagtga @atacgaccag @ 720
 tgcctggagg @agaacaacca @ggagaaccgc @atgaaggaga @gcctcgcat @gtttgggact @ 780
 atcctggaac @taccctggtt @caaaagcaca @tccgtcatcc @tctttctcaa @caaaaccgac @ 840
 atcctggagg @agaaaatccc @cacctccac @ctggctacct @atttccccag @tttccagggc @ 900
 cctaagcagg @atgctgaggc @agccaaggagg @ttcatcctgg @acatgtacac @gaggatgtac @ 960

accgggtgcg @tggacggccc @cgagggcagc @aagaagggcg @cacgatcccg @acgcctcttc @1020
agccactaca @catgtgccac @agacacacag @aacatccgca @aggtcttcaa @ggacgtgcgg @1080
gactcgggtgc @tcgcccgcta @cctggacgag @atcaacctgc @tgtga 1125