



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

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

(11)



1-0029569

(51)⁷ A61K 31/27; C07D 203/20; C07C
271/00; C07C 271/62; A61K 31/325;
C07C 269/00

(13) B

(21) 1-2014-02570

(22) 07/01/2013

(86) PCT/US2013/020551 07/01/2013

(87) WO 2013/103973 11/07/2013

(30) 61/631,558 06/01/2012 US

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/03/2015 324A

(73) 1. ABIDE THERAPEUTICS, INC. (US)

10835 Road to the Cure, Suite 250, San Diego, California 92121, United States of America

2. THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (US)

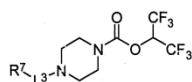
Office of Patent Counsel, Tpc-8, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, United States of America

(72) CISAR, Justin, S. (US); GRICE, Cheryl, A. (US); JONES, Todd, K. (US); NIPHAKIS, Micah, J. (US); CHANG, Jae, Won (KR); LUM, Kenneth, M. (SG); CRAVATT, Benjamin, F. (US).

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT CARBAMAT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



và chế phẩm có thể là chất điều biến MAGL và/hoặc ABHD6 và được sử dụng làm thuốc và dược phẩm chứa hợp chất được bộc lộ dưới dạng ít nhất là một hoạt chất. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất đã được bộc lộ để điều trị cho người bệnh cần điều trị, trong đó người bệnh bị các dấu hiệu như đau, bệnh ung thư dạng khối u rắn và/hoặc bệnh béo phì.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất và chế phẩm có thể là chất điều biến MAGL và/hoặc ABHD6 và dược phẩm chứa hợp chất đã được bộc lộ dưới dạng ít nhất là một hoạt chất. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất đã được bộc lộ dưới dạng thuốc và/hoặc trong quy trình sản xuất thuốc để sử dụng để ức chế hoạt tính của MAGL và/hoặc ABHD6 ở động vật máu nóng như người.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Monoacylglycerol lipase (MAGL) là enzym sơ cấp có chức năng thủy phân endocannabinoid như 2-AG (2-arachidonoylglycerol), một loại lipid trên cơ sở arachidonat, trong hệ thần kinh. Hệ thống endocannabinoid điều hoà một loạt các quá trình sinh lý, bao gồm, ví dụ, chứng thèm ăn, cảm giác đau, chứng viêm, và trí nhớ. Ngoài ra, chứng rối loạn như bệnh béo phì, chứng đau mạn tính, chứng lo âu và chứng trầm cảm có liên quan đến sự điều hoà các hoạt động truyền tín hiệu của hệ thống endocannabinoid.

Ví dụ, hợp chất điều biến MAGL có thể hữu ích để kích thích các hoạt động truyền tín hiệu qua trung gian 2-AG, và chứng rối loạn có liên quan đến các hoạt động truyền tín hiệu như vậy, bao gồm chứng đau, chứng viêm, rối loạn chuyển hóa và các chứng rối loạn tương tự khác.

Tuy nhiên, hợp chất điều biến MAGL cho đến nay thường thiếu tính chọn lọc cần thiết để sử dụng chung dưới dạng chất được dùng *in vivo*, cụ thể là, các chất có tính chọn lọc đối với amit của axit béo hydrolaza (fatty acid amide hydrolase - FAAH), một loại enzym thủy phân *N*-arachidonoyl ethanolamid (AEA) sơ cấp. Sự phá vỡ dược lý hoặc di truyền FAAH có thể dẫn đến một hoặc nhiều tác dụng biểu hiện bệnh phụ thuộc cannabinoid, ví dụ, chứng viêm, chứng lo âu, chứng trầm cảm, hoặc chứng giảm cảm giác đau.

Hơn nữa, gần đây đã khám phá ra rằng MAGL và sản phẩm axit béo tự do của nó được điều tiết tăng trong các tế bào ung thư xâm lấn và trong các khối u nguyên phát, trong đó nó điều hoà mạng lưới axit béo, mà mạng lưới này thúc đẩy sự di cư tế bào ung

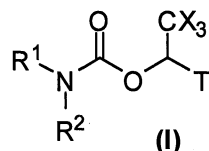
thư và sự phát triển của khối u. Do đó, các chất ức chế MAGL chọn lọc, mới có thể là hữu ích để điều trị bệnh ung thư.

Serin hydrolaza α - β -hydrolaza vùng 6 (ABHD6) là chất trung gian lipid khác và cũng có thể kiểm soát sự tích tụ và hiệu quả của 2-AG ở các thụ thể cannabinoid. ABHD6 có thể là bước hạn chế tốc độ truyền tín hiệu 2-AG và do đó là một thành phần của hệ thống truyền tín hiệu endocannabinoid. Do đó, ABHD6 cũng có thể là đích hữu ích đối với chứng rối loạn phụ thuộc cannabinoid, riêng rẽ hoặc kết hợp với MAGL và/hoặc serin hydrolaza khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất, ví dụ, hợp chất và chế phẩm có thể là chất điều biến MAGL và/hoặc ABHD6 làm dược chất, quy trình điều chế chúng, và dược phẩm chứa hợp chất đã được bộc lộ dưới dạng ít nhất là một hoạt chất. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất đã được bộc lộ dưới dạng thuốc và/hoặc trong quy trình sản xuất thuốc để sử dụng để ức chế hoạt tính của MAGL và/hoặc ABHD6 ở động vật máu nóng như người.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng, chất đồng phân lập thể, este hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó R^1 , R^2 , T, và X được xác định trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất đã được bộc lộ để sử dụng để điều trị bệnh như chứng đau, bệnh ung thư dạng khối u rắn, hoặc bệnh béo phì. Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa ít nhất một hợp chất đã được bộc lộ và chất mang được dùng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập, ít nhất một phần, tới chất điều biến hoặc chất ức chế MAGL và/hoặc ABHD6. Ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất có khả năng ức chế MAGL và/hoặc ABHD6.

Các dấu hiệu và chi tiết khác của sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn trong bản mô tả này. Trước khi mô tả tiếp, các thuật ngữ đã biết được sử dụng trong bản mô tả, các ví dụ và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo được tổng hợp trong bản mô tả này. Các định

nghĩa này sẽ hiểu được nhờ phần còn lại của bản mô tả và được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa tương tự như được hiểu theo cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan.

Các định nghĩa

“Điều trị” bao gồm hiệu quả bất kỳ, ví dụ, làm nhẹ, làm giảm bớt, điều biến, hoặc loại bỏ, dẫn đến sự cải thiện tình trạng bệnh lý, bệnh, chứng rối loạn và dạng tương tự.

Thuật ngữ “alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hydrocacbon chưa no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Nhóm alkenyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 6 hoặc 3 đến 4 nguyên tử cacbon, trong bản mô tả này lần lượt được gọi là C₂₋₆alkenyl và C₃₋₄alkenyl. Các nhóm alkenyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, vinyl, alyl, butenyl, pentenyl, v.v..

Thuật ngữ “alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được gắn với oxy (alkyl-O-). Nhóm alkoxy được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm alkoxy có 1 đến 6 hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon, trong bản mô tả này lần lượt được đề cập đến dưới dạng C₁₋₆alkoxy và C₂₋₆alkoxy. Các nhóm alkoxy được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, isopropoxy, v.v..

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được gắn với oxy, được gắn với nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh thứ hai (alkyl-O-alkyl-). Nhóm alkoxyalkyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm alkoxyalkyl trong đó mỗi nhóm alkyl độc lập chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon, trong bản mô tả này được đề cập đến dưới dạng C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkyl. Nhóm alkoxyalkyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxymetyl, 2-metoxyletyl, 1-metoxyletyl, 2-metoxipropyl, etoxymetyl, 2-isopropoxyletyl, v.v..

Thuật ngữ “alkoxycarbonyl” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được gắn với oxy, được gắn với nhóm carbonyl (alkyl-O-C(O)-). Nhóm alkoxycarbonyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm alkoxycarbonyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, trong bản mô tả này được đề cập

đến dưới dạng C_{1-6} alkoxycarbonyl. Nhóm alkoxycarbonyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, v.v..

Thuật ngữ “alkenyloxy” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được gắn với oxy (alkenyl-O-). Nhóm alkenyloxy được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm với nhóm alkenyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, trong bản mô tả này được đề cập đến dưới dạng C_{3-6} alkenyloxy. Nhóm “alkenyloxy” được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, alyloxy, butenyloxy, v.v..

Thuật ngữ “alkynyloxy” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được gắn với oxy (alkynyl-O-). Nhóm alkynyloxy được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm với nhóm alkynyl mang 3 đến 6 nguyên tử cacbon, trong bản mô tả này được đề cập đến dưới dạng C_{3-6} alkynyloxy. Nhóm alkynyloxy được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, propynyloxy, butynyloxy, v.v..

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Nhóm alkyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon, trong bản mô tả này lần lượt được đề cập đến dưới dạng C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkyl. Nhóm alkyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, 2-metyl-1-butyl, 3-metyl-2-butyl, 2-metyl-1-pentyl, 3-metyl-1-pentyl, 4-metyl-1-pentyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 2,2-dimetyl-1-butyl, 3,3-dimetyl-1-butyl, 2-etyl-1-butyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, v.v..

Thuật ngữ “alkylcarbonyl” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được gắn với nhóm carbonyl (alkyl-C(O)-). Nhóm alkylcarbonyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm alkylcarbonyl có 1 đến 6 nguyên tử, trong bản mô tả này được đề cập đến dưới dạng nhóm C_{1-6} alkylcarbonyl. Nhóm alkylcarbonyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, axetyl, propanoyl, isopropanoyl, butanoyl, v.v..

Thuật ngữ “alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hydrocacbon chưa no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm

alkynyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 6, hoặc 3 đến 6 nguyên tử cacbon, trong bản mô tả này lần lượt được đề cập đến dưới dạng C_{2-6} alkynyl và C_{3-6} alkynyl. Nhóm alkynyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, metylpropynyl, v.v..

Thuật ngữ “aryl” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hệ vòng cacbon một hoặc hai vòng có 3 đến 14 nguyên tử cacbon có một hoặc hai vòng thơm gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, indanyl, indenyl, và dạng tương tự.

Thuật ngữ “cacbonyl” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ gốc $-C(O)-$.

Thuật ngữ “xyano” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ gốc $-CN$.

Thuật ngữ “xycloalkoxy” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm xycloalkyl được gắn với oxy (xycloalkyl-O-). Nhóm xycloalkoxy được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm xycloalkoxy có 3 đến 7 nguyên tử cacbon, trong bản mô tả này được đề cập đến dưới dạng nhóm C_{3-7} xycloalkoxy. Nhóm xycloalkoxy được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclohexyloxy, v.v..

Thuật ngữ “xycloalkyl” hoặc “nhóm vòng cacbon” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no hoặc chưa no một phần gồm, ví dụ, 3 đến 7, 3 đến 6, hoặc 4 đến 6 cacbon, trong bản mô tả này được đề cập đến dưới dạng, ví dụ, lần lượt là C_{3-7} xycloalkyl hoặc C_{4-6} xycloalkyl. Nhóm xycloalkyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclobutyl hoặc xyclopropyl.

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ F, Cl, Br, hoặc I.

Thuật ngữ “heteroaryl” hoặc “nhóm thơm khác loại” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hệ vòng có 5 đến 6 cạnh thơm đơn vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, ví dụ, một đến ba nguyên tử khác loại, như nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Nếu thích hợp, vòng heteroaryl có thể được liên kết với gốc liền kề thông qua nguyên tử cacbon hoặc nitơ. Ví dụ về vòng heteroaryl gồm, nhưng không giới hạn ở, furan,

thiophen, pyrol, thiazol, oxazol, oxadiazol, isothiazol, isoxazol, imidazol, indazol, pyrazol, quinolin, triazol, pyridin hoặc pyrimidin, v.v..

Thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “nhóm dị vòng” được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật và dùng để chỉ cấu trúc vòng có 4 đến 7 cạnh no hoặc chưa no một phần hoặc cấu trúc vòng spiro hoặc hai vòng có 8 đến 10 cạnh, cấu trúc vòng của nó gồm một đến ba nguyên tử khác loại, như nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Nếu thích hợp, vòng heteroxyclyl có thể được liên kết với gốc liền kề thông qua nguyên tử cacbon hoặc nitơ. Dị vòng có thể được ngưng tụ thành một hoặc nhiều aryl, hoặc vòng no hoặc chưa no một phần. Ví dụ về nhóm heteroxyclyl gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidin, benzodioxol, 2,8-diazaspiro[4.5]decan-1-on, 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazindihydrobenzofuran, dihydrofuran, dihydroisobenzofuran, 6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[3,4-*b*]pyridin, indolin, morpholin, octahydropyrol[1,2-*a*]pyrazin, 8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan, oxetan, 2,3-dihydrobenzofuran, piperazin, piperidin, pyrrolidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, thiomorpholin, v.v..

Thuật ngữ “heteroxyclyloxy” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm heteroxyclyl được gắn với oxy (heteroxyclyl-O-).

Thuật ngữ “heteroaryloxy” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm heteroaryl được gắn với oxy (heteroaryl-O-).

Thuật ngữ “hydroxy” và “hydroxyl” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ gốc -OH.

Thuật ngữ “oxo” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ gốc =O.

“Dược dụng hoặc dược lý dụng” gồm đối tượng phân tử và chế phẩm không gây ra phản ứng bất lợi, dị ứng hoặc phản ứng không thích hợp khác khi được dùng cho động vật, hoặc người, nếu thích hợp. Khi sử dụng cho người, chế phẩm phải đáp ứng các tiêu chuẩn về độ tiết trùng, tính sinh nhiệt, và độ an toàn chung và độ tinh khiết được yêu cầu bởi Văn phòng FDA về các tiêu chuẩn sinh phẩm.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng” hoặc “tá dược dược dụng” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ dung môi bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất trì hoãn sự hấp thụ và đẳng trương, và dạng tương tự, mà tương thích với việc sử dụng dược phẩm. Việc sử dụng môi trường và các chất này đối với chất có hoạt

tính dược học đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Chế phẩm cũng có thể chứa các hoạt chất khác tạo ra chức năng trị liệu bổ sung, bổ trợ, hoặc tăng cường.

Thuật ngữ “dược phẩm” được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này được bào chế cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

“Cá thể,” “người bệnh,” hoặc “đối tượng” được dùng thay thế cho nhau và gồm động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột cống, loài gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, trâu-bò, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng, và tốt nhất nếu là người. Các hợp chất được bộc lộ không chỉ được sử dụng cho động vật có vú, như người, mà còn được sử dụng cho động vật có vú khác như động vật cần điều trị, *ví dụ*, vật nuôi trong nhà (*ví dụ*, chó, mèo, và loài tương tự), vật nuôi trong trang trại (*ví dụ*, bò cái, cừu, lợn, ngựa, và các loài tương tự) và động vật trong phòng thí nghiệm (*ví dụ*, chuột cống, chuột nhắt, chuột lang, và loài tương tự). “Sự điều biến” bao gồm sự đối kháng (*ví dụ*, sự ức chế), sự chủ vận, sự đối kháng một phần và/hoặc sự chủ vận một phần.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “lượng hữu hiệu trị liệu” dùng để chỉ lượng hợp chất được bộc lộ gây ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng y học của mô, hệ thống hoặc động vật, (*ví dụ*, động vật có vú hoặc người) được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ y khoa hoặc thầy thuốc lâm sàng khác. Các hợp chất theo sáng chế được dùng với lượng hữu hiệu trị liệu để điều trị bệnh. Nói cách khác, lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất là lượng cần để đạt được hiệu quả trị liệu và/hoặc phòng bệnh mong muốn.

Thuật ngữ “(các) muối dược dụng” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ muối của các nhóm axit hoặc bazơ có thể có trong các hợp chất được sử dụng trong chế phẩm. Các hợp chất chứa trong chế phẩm này mà có bản chất bazơ có khả năng tạo ra các loại muối khác nhau với axit vô cơ và hữu cơ khác nhau. Axit có thể được sử dụng để điều chế muối cộng axit dược dụng của hợp chất bazơ như vậy là các axit tạo ra muối cộng axit không độc, tức là, muối chứa anion dược dụng, gồm, nhưng không giới hạn ở, muối malat, oxalat, clorua, bromua, iodua, nitrat, sulfat, bisulfat, phosphat, phosphat axit, isonicotinat, axetat, lactat, salixylat, xitrat, tartrat, oleat, tanat, pantothenat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucaronat, sacarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat,

benzensulfonat, *p*-toluensulfonat và pamoat (tức là, 1,1'-metylen-*bis*-(2-hydroxy-3-naphthoat)). Các hợp chất chứa trong chế phẩm này mà có bản chất axit có khả năng tạo ra muối bazơ với các cation được dụng khác nhau. Ví dụ về các muối như vậy gồm muối của kim loại kiềm hoặc muối của kim loại kiềm thổ, cụ thể là muối của canxi, magie, natri, lithi, kẽm, kali, và sắt. Các hợp chất chứa trong chế phẩm này mà bao gồm gốc bazơ hoặc gốc axit cũng có thể tạo ra muối được dụng với các axit amin khác nhau. Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa cả hai nhóm axit và bazơ; ví dụ, một nhóm amino và một nhóm carboxylic. Trong trường hợp này, hợp chất có thể tồn tại dưới dạng muối cộng axit, ion lưỡng tính, hoặc muối bazơ.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và, do đó, tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể. Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” khi được sử dụng trong bản mô tả này gồm tất cả các dạng đồng phân đối ảnh hoặc dạng không đối quang. Các hợp chất này có thể được chỉ rõ bằng các ký hiệu “(+)”, “(-)”, “R” hoặc “S,” phụ thuộc vào cấu hình của các phần tử thể quanh nguyên tử cacbon không đối xứng, nhưng người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng cấu trúc có thể biểu thị cả tâm không đối xứng. Sáng chế gồm các chất đồng phân lập thể khác nhau của hợp chất và hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp chứa dạng đồng phân đối ảnh hoặc dạng không đối quang có thể được chỉ rõ “(±)” trong danh pháp, nhưng người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng cấu trúc có thể biểu thị cả tâm không đối xứng.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và, do đó, tồn tại dưới dạng chất đồng phân hình học do sự sắp xếp các phần tử thể quanh liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc sự sắp xếp các phần tử thể quanh xycloalkyl hoặc dị vòng. Ký tự --- biểu thị liên kết có thể là liên kết đơn, liên kết đôi hoặc liên kết ba như được mô tả trong bản mô tả này. Phần tử thể quanh liên kết đôi cacbon-cacbon được chỉ rõ dưới dạng cấu hình “Z” hoặc “E” trong đó các thuật ngữ “Z” và “E” được sử dụng phù hợp với tiêu chuẩn IUPAC. Trừ khi có quy định khác, cấu trúc mô tả liên kết đôi bao gồm cả hai chất đồng phân “E” và “Z”. Phần tử thể quanh liên kết đôi cacbon-cacbon theo cách khác có thể dùng để chỉ “cis” hoặc “trans,” trong đó “cis” thể hiện các phần tử thể trên cùng một phía của liên kết đôi và “trans” thể hiện các phần tử thể trên các phía đối diện của liên kết đôi.

Dạng đồng phân đối ảnh và dạng đồng phân không đối quang riêng lẻ của các hợp chất dự tính có thể được điều chế tổng hợp từ nguyên liệu có bán trên thị trường chứa tâm bất đối xứng hoặc không đối xứng, hoặc bằng chế phẩm chứa hỗn hợp raxemic sau đó bằng các phương pháp phân giải đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Các phương pháp phân giải này được minh họa bằng (1) sự gắn hỗn hợp của dạng đồng phân đối ảnh với chất hỗ trợ không đối xứng, sự tách hỗn hợp tạo thành chứa dạng đồng phân không đối quang bằng phản ứng kết tinh lại hoặc phương pháp sắc ký và phương pháp giải phóng sản phẩm tinh khiết quang học từ chất hỗ trợ, (2) phản ứng tạo thành muối sử dụng chất phân giải có hoạt tính quang học, (3) phản ứng tách trực tiếp hỗn hợp chứa dạng đồng phân đối ảnh quang học trên các cột sắc ký lỏng không đối xứng hoặc (4) phản ứng phân giải động học sử dụng chất phản ứng hóa học hoặc enzym chọn lọc lập thể. Hỗn hợp raxemic cũng có thể được phân giải thành dạng đồng phân đối ảnh thành phần của chúng bằng các phương pháp đã biết, như phương pháp sắc ký lỏng pha không đối xứng hoặc kết tinh hợp chất trong dung môi không đối xứng. Phản ứng tổng hợp chọn lọc lập thể, phản ứng hóa học hoặc enzym trong đó chất phản ứng đơn tạo ra hỗn hợp không đồng đều các chất đồng phân lập thể trong phản ứng tạo ra tâm lập thể mới hoặc trong phản ứng biến đổi tâm lập thể có sẵn, là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Phản ứng tổng hợp chọn lọc lập thể bao gồm cả hai phản ứng biến đổi chọn lọc không đối quang và đối ảnh, và có thể bao gồm việc sử dụng chất hỗ trợ không đối xứng. Ví dụ, xem Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể tồn tại dưới dạng được solvat hóa cũng như dạng không được solvat hóa với các dung môi được dụng như nước, etanol, và dạng tương tự, và dự định rằng sáng chế bao gồm cả dạng solvat hóa và dạng không được solvat hóa. Theo một phương án, hợp chất là vô định hình. Theo một phương án, hợp chất là chất đa hình đơn. Theo một phương án khác, hợp chất là hỗn hợp các chất đa hình. Theo một phương án khác, hợp chất có dạng tinh thể.

Sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đánh dấu đồng vị như được bộc lộ trong bản mô tả này giống với các hợp chất được trích dẫn trong bản mô tả này, ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên.

Ví dụ về chất đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo và clo, như lần lượt là ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều nguyên tử H được thay thế bằng đơteri.

Các hợp chất đã bộc lộ được đánh dấu đồng vị đã biết (ví dụ, các hợp chất được đánh dấu bằng ^3H và ^{14}C) là hữu ích trong thử nghiệm phân bố mô cơ chất và/hoặc hợp chất. Chất đồng vị được đánh dấu triti (tức là, ^3H) và cacbon-14 (tức là, ^{14}C) được đặc biệt ưu tiên do dễ điều chế và phát hiện chúng. Ngoài ra, việc thay thế chất đồng vị nặng hơn như đơteri (tức là, ^2H) có thể tạo ra các ưu điểm trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn (ví dụ, thời gian bán thải *in vivo* tăng hoặc các yêu cầu về liều dùng giảm) và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế nói chung có thể được điều chế bằng các quy trình dưới đây tương tự với các quy trình được bộc lộ trong các ví dụ trong bản mô tả này bằng cách thay thế chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị bằng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị.

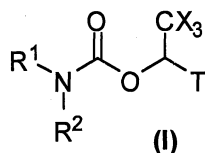
Thuật ngữ “tiền dược chất” dùng để chỉ hợp chất được biến nạp *in vivo* để tạo ra hợp chất đã được bộc lộ hoặc muối dược dụng, hydrat hoặc solvat của hợp chất. Phản ứng biến đổi có thể xuất hiện bằng các cơ chế khác nhau (như bằng esteraza, amidaza, phosphataza, sự chuyển hóa oxy hóa và hoặc khử) ở các vị trí khác nhau (như khoang ruột hoặc nhờ sự đi qua ruột, máu hoặc gan). Tiền dược chất là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật (ví dụ, xem Rautio, Kumpulainen, *et al*, Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255). Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng, hydrat hoặc solvat của hợp chất chứa nhóm chức của axit carboxylic, tiền dược chất có thể chứa este được tạo ra bằng cách thay thế nguyên tử hydro của nhóm axit bằng nhóm như $(\text{C}_{1-8})\text{alkyl}$, $(\text{C}_{2-12})\text{alkylcacyonyloxymethyl}$, $1-(\text{alkylcacyonyloxy})\text{ethyl}$ có 4 đến 9 nguyên tử cacbon, $1\text{-methyl-}1-(\text{alkylcacyonyloxy})\text{-ethyl}$ có 5 đến 10 nguyên tử cacbon, $\text{alkoxycacyonyloxymethyl}$ có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, $1-(\text{alkoxycacyonyloxy})\text{ethyl}$ có 4 đến 7 nguyên tử cacbon, $1\text{-methyl-}1-(\text{alkoxycacyonyloxy})\text{ethyl}$ có 5 đến 8 nguyên tử cacbon, $\text{N}-(\text{alkoxycacyonyl})\text{aminomethyl}$ có 3 đến 9 nguyên tử cacbon, $1-(\text{N}-(\text{alkoxycacyonyl})\text{amino})\text{ethyl}$ có 4 đến 10 nguyên tử cacbon, 3-phtalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N- $(\text{C}_{1-2})\text{alkylamino}(\text{C}_{2-3})\text{alkyl}$ (như β-

dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁₋₂)alkyl, N,N-di(C₁₋₂)alkylcarbamoyl-(C₁₋₂)alkyl và piperidino-, pyrrolidino- hoặc morpholino(C₂₋₃)alkyl.

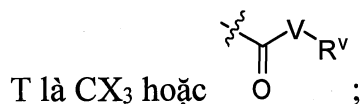
Tương tự, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức rượu, tiền dược chất có thể được tạo ra bằng cách thay thế nguyên tử hydro của nhóm rượu bằng một nhóm như (C₁₋₆)alkylcacbonyloxymetyl, 1-((C₁₋₆)alkylcacbonyloxy)etyl, 1-metyl-1-((C₁₋₆)alkylcacbonyloxy)etyl (C₁₋₆)alkoxycacbonyloxymetyl, N-(C₁₋₆)alkoxycabonylaminometyl, succinoyl, (C₁₋₆)alkylcacbonyl, α-amino(C₁₋₄)alkylcacbonyl, arylalkylcacbonyl và α-aminoalkylcacbonyl, hoặc α-aminoalkylcacbonyl-α-aminoalkylcacbonyl, trong đó mỗi nhóm α-aminoalkylcacbonyl độc lập được chọn từ nhóm bao gồm L-axit amin xuất hiện tự nhiên, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆)alkyl)₂ hoặc glycosyl (gốc tạo thành do việc loại bỏ nhóm hydroxyl có dạng hemiaxetal của hydrat cacbon).

I. Hợp chất carbamat

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất như các hợp chất có công thức I:



trong đó X độc lập được chọn, mỗi trường hợp, từ H, F, Cl hoặc Br; trong đó ít nhất ba trường hợp X là F;



V là O hoặc NR^a:

R^v được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₃₋₆cycloalkyl, phenyl, heteroaryl và heteroxyclyl, hoặc khi R^a và R^v xuất hiện cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng có 4 đến 6 cạnh có thể có nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N; trong đó C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, phenyl, dị vòng và heteroxyclyl tùy ý được thể bằng một, hai hoặc ba gốc được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, C₁-C₆alkyl, xyano, phenyl; và trong đó:

a)

R^1 là $-L^1-R^6$;

R^2 là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

L^1 là C_1-C_6 alkylen hoặc một liên kết;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphtyl, heteroaryl một hoặc hai vòng và dị vòng một hoặc hai vòng, trong đó dị vòng hoặc heteroaryl có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N; và R^6 tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), phenyloxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), aniliny (tùy ý được thế trên cacbon bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), hydroxyl, xyano, C_1-6 alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), C_1-6 alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$, $R^aR^bN-C(O)-$, C_1-6 alkyl- $C(O)NR^a-$, $R^a-S(O)_w-$, $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), heteroaryl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), hoặc heteroaryloxy;

hoặc

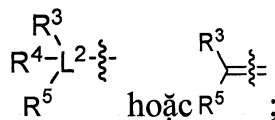
b)

R_1 và R_2 cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra gốc được chọn từ:

dị vòng A có 4 đến 7 cạnh; hoặc

dị vòng B có 4 đến 7 cạnh có nitơ bổ sung;

trong đó một cacbon trong vòng A có phần tử thế được thể hiện bởi:



L^2 là C_1-C_6 alkylen hoặc C_1-C_6 alkylen- NR^a- ;

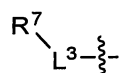
mỗi R^3 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphtyl, heteroaryl một hoặc hai vòng, và dị vòng một hoặc hai vòng, trong đó dị vòng hoặc heteroaryl có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N; và trong đó R^3 và R^5 có thể độc lập và tùy

ý được thể bằng một, hai, ba hoặc bốn gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^g;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, hydroxyl, xyano hoặc C₁-C₅alkoxy;

A tùy ý được thể trên nguyên tử cacbon khác bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể, mỗi phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^d;

nitơ bổ sung trong vòng B có phần tử thể được thể hiện bởi:



L³ được chọn từ nhóm bao gồm: một liên kết, C₁-C₆alkylen, -C(O)-, C₁-C₆alkylen-C(O)-, C(O)-C₁-C₆alkylen-, NR^a-C(O)-C₁-C₆alkylen-, C₁-C₆alkylen-O-C(O)-, -S(O)_w- và C₁-C₆alkylen-S(O)_w-, trong đó w là 0, 1 hoặc 2, và trong đó C₁-C₆alkylen tùy ý được thể bằng một hoặc hai phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, xyano, và R⁷ bổ sung, trong đó khi L³ là -S(O)_w- thì R⁷ không phải là H;

R⁷ được chọn từ nhóm bao gồm: H, phenyl, naphtyl, heteroaryl một hoặc hai vòng, và heteroxyclyl một hoặc hai vòng, trong đó heteroaryl hoặc heteroxyclyl có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N; trong đó R⁷ tùy ý được thể bằng một, hai, ba hoặc bốn gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^h;

B tùy ý được thể trên một hoặc nhiều cacbon bằng một, hai, ba hoặc bốn gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^d;

R^a và R^b có thể độc lập được chọn, trong mỗi trường hợp, từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₃alkyl; trong đó C₁₋₃alkyl có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, hydroxyl, dị vòng và phenyl;

hoặc R^a và R^b, khi chúng xuất hiện cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng có 4 đến 6 cạnh hoặc vòng spiro hoặc dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh, mà có thể có nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N; trong đó dị vòng có 4 đến 6 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh hoặc vòng spiro có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều

phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, $C_{1-6}alkyl$, $-S(O)_w-$ $C_{1-6}alkyl$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), hydroxyl, $-NH_2$, $-NH-C_{1-6}alkyl$, $-C(O)-C_{1-6}alkyl$ và $NH-C(O)-C_{1-6}alkyl$;

R^c được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, hydroxyl, nitro, $C_{1-6}alkyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), $C_{2-6}alkenyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), $C_{2-6}alkynyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), $C_{3-6}xycloalkyl$, $C_{1-6}alkoxy$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$, $R^aR^bN-C(O)-$, $R^a-C(O)-NR^a-$, $R^a-C(O)-$, $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), hoặc $R^a-S(O)_w-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2).

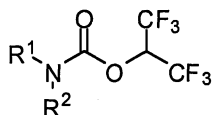
R^d được chọn từ nhóm bao gồm: $C_{1-6}alkyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, hoặc hydroxyl) hoặc $R^aR^bN-C(O)-$;

R^g được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, phenyl, phenyloxy, aniliny, hydroxyl, xyano, $C_{1-6}alkyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), $C_{3-6}xycloalkyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), $C_{2-6}alkenyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), $C_{2-6}alkynyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), $C_{1-6}alkoxy$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), $R^a-C(O)NR^a-$, R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$, $R^a-S(O)_w-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), $R^a-SO_2-NR^b-$, $R^aR^bN-C(O)-$, dị vòng (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c , và được nối với R^3 hoặc R^5 thông qua cacbon hoặc nguyên tử khác loại), hoặc heteroaryl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c và được nối với R^3 hoặc R^5 thông qua cacbon hoặc nguyên tử khác loại), hoặc hai nhóm R^g liên kề cùng với cacbon mà chúng gắn vào, cùng với nhau để tạo ra dị vòng hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 0, 1 hoặc 2 halogen được chọn từ F hoặc Cl và có thể có một hoặc hai nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S hoặc N;

R^h được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), phenyloxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn

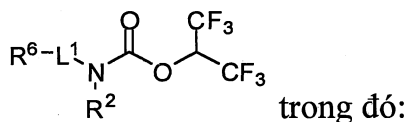
từ nhóm bao gồm R^c), hydroxyl, xyano, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), C_{2-6} alkenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), C_{2-6} alkynyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), C_{1-6} alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), R^aR^bN- , $R^a-C(O)NR^a-$, $R^aR^bN-SO_2-$, $R^aR^bN-C(O)-$, $R^a-S(O)_w-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), $R^a-SO_2-NR^b-$, heteroaryl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c và được nối với R^7 thông qua cacbon hoặc nguyên tử khác loại), dị vòng (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c , và được nối với R^7 thông qua cacbon hoặc nguyên tử khác loại), hoặc heteroaryloxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), hoặc hai nhóm R^h liên kề cùng với cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo ra dị vòng hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 0, 1 hoặc 2 halogen được chọn từ F hoặc Cl và có thể có một hoặc hai nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S hoặc N; và muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

Theo một số phương án, T là CX_3 , và/hoặc R^V được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert*-butyl, benzyl và phenyl. Ví dụ, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I trong đó ít nhất một, hai hoặc ba trường hợp X là halogen, ví dụ, trong đó ít nhất hai trường hợp X là halogen, hoặc ba trường hợp X là halogen, ví dụ, trong đó X có ít nhất một, hai, hoặc ba, hoặc ít nhất một trường hợp, là flo. Theo một số phương án, ví dụ, công thức I có thể được thể hiện bởi:



trong đó R^1 và R^2 được đề xuất ở trên; ví dụ, trong đó R^1 và R^2 cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 4 đến 7 cạnh, ví dụ, vòng B như được mô tả ở trên, có nitơ bổ sung có thể được thế như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:

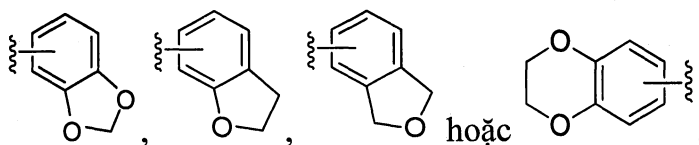


R^2 là H hoặc C_1 - C_3 alkyl;

L^1 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$; và

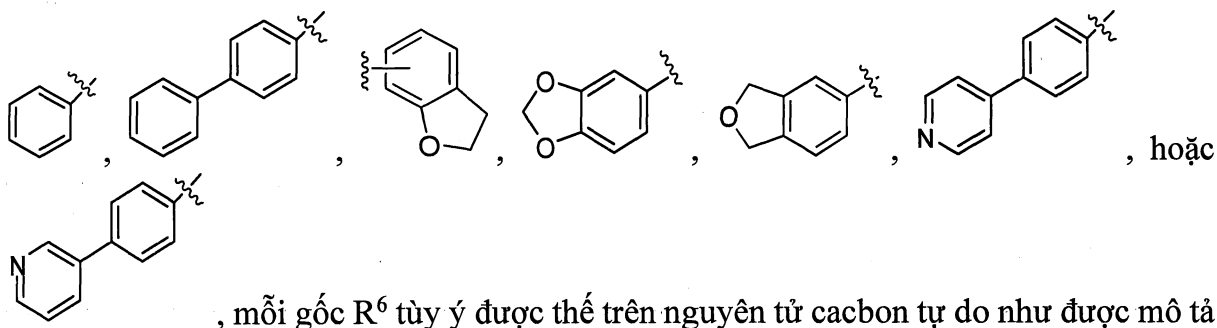
R^6 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphtyl, indanyl, benzodioxol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzimidazol, benzotriazol, oxadiazol, indazol, isooxazol, quinolin, isoquinolin, pyridin, pyrazin, pyrimidin, thienyl, thiazol, benzothiopen, indol, benzothiadiazol, pyrazol, hoặc 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin trong đó R^6 có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, phenyl (tùy ý được thế bằng halogen, xyano, metyl hoặc CF_3), phenyloxy, hydroxyl, xyano, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, hoặc hydroxyl), C_{1-6} alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, hoặc hydroxyl), R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$, $R^a-S(O)_w-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), $R^aR^bN-C(O)-$, C_{1-6} alkyl- $C(O)NR^a-$, heteroaryl (tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl), hoặc heteroaryloxy.

Ví dụ, R^6 có thể ví dụ, là phenyl, tùy ý được thế bằng halogen, xyano, hydroxyl, metoxy, pyridin (tùy ý được thế bằng metyl), phenyl hoặc phenyloxy. R^6 ví dụ, có thể có công thức trong số các công thức dưới đây:



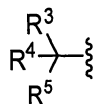
và/hoặc R^2 là metyl hoặc etyl. L^1 có thể, theo các phương án nhất định, là $-CH_2-$.

Theo một số phương án, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

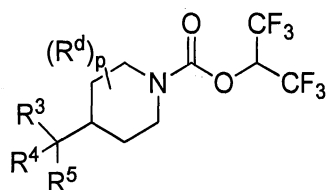


, mỗi gốc R^6 tùy ý được thế trên nguyên tử cacbon tự do như được mô tả ở trên.

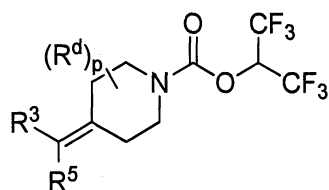
Theo các phương án khác, R^1 và R^2 cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng A có 4 đến 7 cạnh trong đó một nguyên tử cacbon trong vòng A có phần tử thế được thể hiện bởi:



, trong đó R^3 , R^4 , R^5 được mô tả ở trên. Ví dụ, hợp chất được dự tính có công thức:

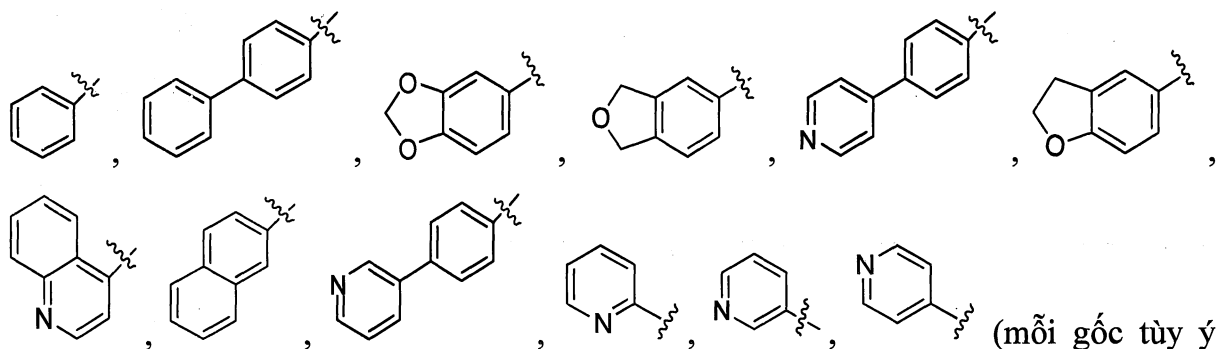


(IIa) hoặc



(IIb), ví dụ,

trong đó R^3 và R^5 được mô tả ở trên, hoặc ví dụ, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:



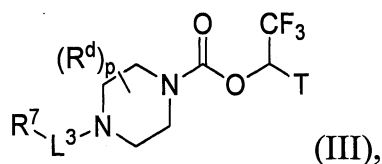
(mỗi gốc tùy ý được thế trên nguyên tử cacbon tự do như được mô tả ở trên); và

p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R^d được chọn từ nhóm bao gồm: H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, hoặc hydroxyl) hoặc $R^a R^b N-C(O)-$;

Theo một số phương án, R^4 có công thức I hoặc IIa có thể được chọn từ nhóm bao gồm H, hydroxyl và metoxy. Theo các phương án bổ sung hoặc phương án khác, R^1 và R^2 cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng B có 4 đến 7 cạnh có nitơ bổ sung (trong đó vòng B có thể được thế trên cacbon và/hoặc nitơ như được mô tả trong bản mô tả này).

Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức:



trong đó p là 0, 1 hoặc 2;

T được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{metyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{etyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{iso-propyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{tert-butyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{benzyl}$ và $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{phenyl}$ và CX_3 , trong đó mỗi trường hợp X là H hoặc halogen (ví dụ, F);

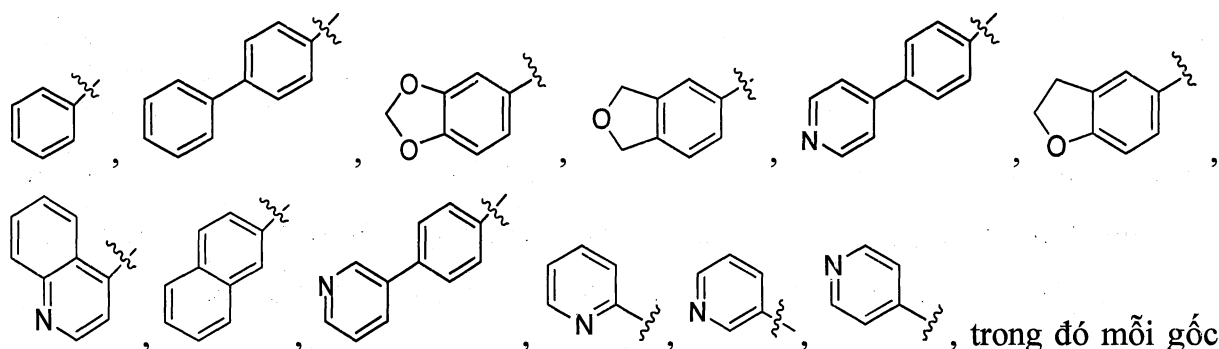
L^3 được đề xuất ở trên, ví dụ, trong đó L^3 là $-\text{CH}(\text{phenyl})-$, $-\text{CH}(\text{heteroaryl})-$, hoặc $-\text{CH}$ (dị vòng)-, hoặc ví dụ, L^3 được chọn từ nhóm bao gồm một liên kết, C_1-C_3 alkylen (hoặc ví dụ, C_1-C_2 alkylen hoặc $-\text{CH}_2-$), $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}$, $-\text{S}(\text{O})_w-$ (ví dụ, $-\text{S}(\text{O})_2-$), và C_1-C_6 alkylen- $\text{S}(\text{O})_w-$ ví dụ, C_1-C_2 alkylen- $\text{S}(\text{O})_w-$), trong đó w là 0, 1 hoặc 2, và trong đó C_1-C_3 alkylen (hoặc ví dụ, $-\text{CH}_2-$), ví dụ tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: phenyl, biphenyl, phenyloxyphenyl (mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, hoặc hydroxyl), heteroaryl một hoặc hai vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N); R^d được đề xuất ở trên, và

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, biphenyl, phenyloxyphenyl, heteroaryl một hoặc hai vòng hoặc dị vòng một hoặc hai vòng, trong đó heteroaryl hoặc dị vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N; trong đó R^7 tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, metyl, etyl, propyl, t-butyl, xyano hoặc CF_3), phenyloxy, hydroxyl, xyano, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, hoặc hydroxyl), C_{1-6} alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-\text{SO}_2-$, $\text{R}^a-\text{S}(\text{O})_w-\text{NR}^b-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-\text{C}(\text{O})-$, C_{1-6} alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a-$, heteroaryl (tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc halogen), hoặc heteroaryloxy (tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc halogen), và muối được dung và chất đồng phân lập thể của chúng.

Theo các phương án nhất định, L^3 có thể là $-\text{CH}-\text{R}^{10}$, (ví dụ, công thức I hoặc III) trong đó R^{10} được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphthyl, indanyl, benzodioxol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzimidazol, benzotriazol, oxadiazol, indazol, isooxazol, quinolin, isoquinolin, pyridin, pyrazin, pyrimidin, thienyl, thiazol, benzothiopen, indol, benzothiadiazol, pyrazol, hoặc 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin, trong đó R^{10} có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

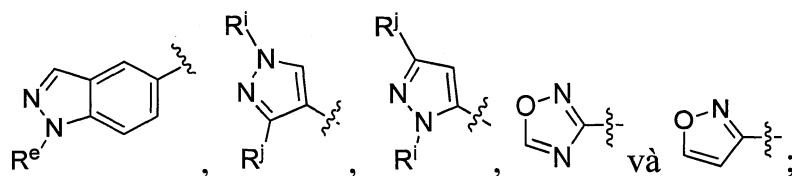
halogen, phenyl (tùy ý được thế bằng halogen, xyano, metyl, metoxy, hoặc CF_3), phenyloxy (tùy ý được thế bằng halogen, xyano, metyl hoặc CF_3), hydroxyl, xyano, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, hoặc hydroxyl), C_{1-6} alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}$ -, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N-SO}_2$ -, $\text{R}^a\text{-S(O)}_w\text{-NR}^b$ - (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), $\text{R}^a\text{R}^b\text{N-C(O)}$ -, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-C(O)NR}^a$ -, heteroaryl (tùy ý được thế bằng $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$), hoặc heteroaryloxy. Theo các phương án khác, L^3 được chọn từ nhóm bao gồm một liên kết, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S(O)}_2-$ hoặc $-\text{C(O)}-$.

Ví dụ, theo các phương án nhất định, R^7 và/hoặc R^{10} có công thức I hoặc III có thể được chọn từ nhóm bao gồm



trong đó mỗi góc ở trên có thể tùy ý được thế trên nguyên tử cacbon tự do bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^h , được mô tả ở trên.

Theo các phương án khác, R^7 và/hoặc R^{10} có công thức I hoặc III (hoặc R^3 và/hoặc R^5 có công thức II) có thể được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó

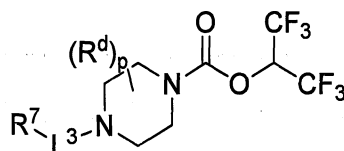
R^e được chọn từ nhóm bao gồm H, phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), và $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen)), và $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen);

R^i và R^j có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, CH_3 , $\text{C}_{2-6}\text{alkyl}$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c)), phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), và C_3 -

oxycycloalkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), trong đó R^c được mô tả ở trên. Nên hiểu rằng mỗi gốc trên cũng có thể tùy ý được thế trên nguyên tử cacbon tự do, nếu có, bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^h , được mô tả ở trên.

Theo các phương án nhất định, R^7 có thể được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphtyl, indanyl, indazol, isooxazol, quinolin, isoquinolin, pyridin, pyrazin, pyrimidin, thienyl, thiazol, benzothiopen, indol, benzothiadiazol, pyrazol, hoặc 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin, và R^7 có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, metyl, etyl, propyl, t-butyl, xyano hoặc CF_3), phenyloxy, hydroxyl, xyano, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, hoặc hydroxyl), C_{1-6} alkoxy, R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$, $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), $R^aR^bN-C(O)-$, $C_{1-6}alkyl-C(O)NR^a-$, dị vòng (tùy ý được thế bằng $C_{1-6}alkyl$), heteroaryl (tùy ý được thế bằng $C_{1-6}alkyl$), hoặc heteroaryloxy.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức:



trong đó:

p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R^d độc lập được chọn trong mỗi trường hợp từ nhóm bao gồm: H, $C_{1-6}alkyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen) và $R^aR^bN-C(O)-$;

L^3 được chọn từ nhóm bao gồm: một liên kết, $C_{1-6}alkylen$, $-C(O)-$, $C_{1-6}alkylen-C(O)-$, $C_{1-6}alkylen-O-C(O)-$, $NR^a-C(O)-$, $C_{1-6}alkylen-$, $-S(O)_w-$ và $C_{1-6}alkylen-S(O)_w-$, trong đó w là 0, 1 hoặc 2, và trong đó $C_{1-6}alkylen$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, xyano, và R^7 bổ sung;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm: H, phenyl, naphtyl, heteroaryl một hoặc hai vòng, hoặc dị vòng một hoặc hai vòng, trong đó heteroaryl hoặc dị vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N; trong đó R^7 tùy

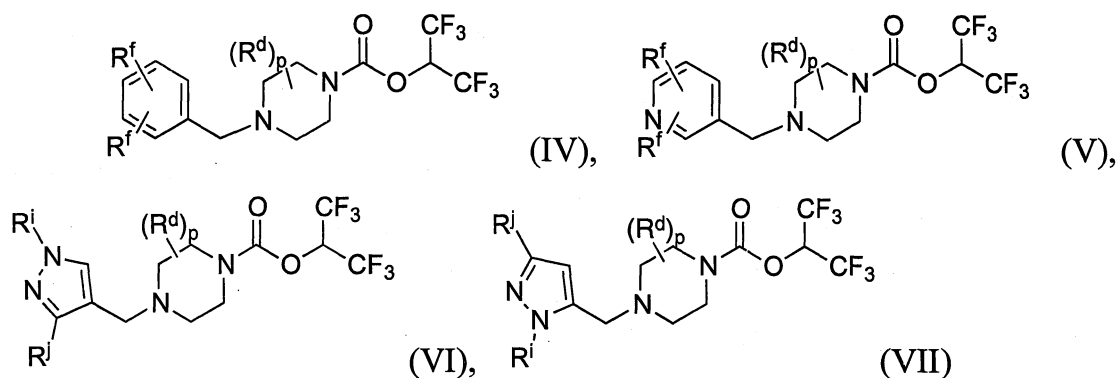
ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), phenyloxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), hydroxyl, xyano, C₁₋₆alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), C₂₋₆alkenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), C₁₋₆alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), R^aR^bN-, R^a-C(O)NR^a-, R^aR^bN-SO₂-, R^aR^bN-C(O)-, R^a-S(O)_w- (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), R^a-S(O)_w-NR^b- (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), heteroaryl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c) hoặc heteroaryloxy (tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c);

R^a và R^b có thể độc lập được chọn, trong mỗi trường hợp, từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₃alkyl; trong đó C₁₋₃alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, hydroxyl, dị vòng và phenyl;

hoặc R^a và R^b, khi chúng xuất hiện cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng có 4 đến 6 cạnh hoặc vòng spiro hoặc dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh, mà có thể có nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N; trong đó dị vòng có 4 đến 6 cạnh hoặc dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh hoặc vòng spiro có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, C₁₋₆alkyl, -S(O)_w-C₁₋₆alkyl (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), hydroxyl, -NH₂ và NH-C(O)-C₁₋₆alkyl;

R^c được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, hydroxyl, nitro, C₁₋₆alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), C₂₋₆alkenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), C₃₋₆xycloalkyl, C₁₋₆alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), R^aR^bN-, R^aR^bN-SO₂-, R^aR^bN-C(O)-, R^a-C(O)-, R^a-C(O)-NR^a-, R^a-S(O)_w-NR^b- (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), hoặc R^a-S(O)_w- (trong đó w là 0, 1 hoặc 2).

Theo một phương án, hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể có công thức:



trong đó p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R^d độc lập được chọn trong mỗi trường hợp từ nhóm bao gồm: H, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen) và $R^a R^b N-C(O)-$ trong đó R^a và R^b có thể độc lập được chọn, trong mỗi trường hợp, từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-3} alkyl; trong đó C_{1-3} alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, hydroxyl, dị vòng và phenyl; hoặc R^a và R^b cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng có 4 đến 6 cạnh hoặc vòng spiro hoặc dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh, có thể có nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N; trong đó dị vòng có 4 đến 6 cạnh hoặc dị vòng hai vòng hoặc vòng spiro có 9 đến 10 cạnh có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, C_{1-6} alkyl, hydroxyl, $-NH_2$, $-S(O)_w-C_{1-6}$ alkyl (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), C_{1-6} alkyl- $C(O)-$ và $NH-C(O)-C_{1-6}$ alkyl;

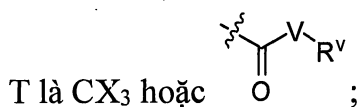
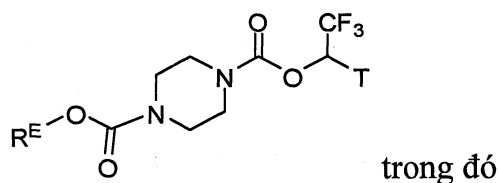
R^f độc lập được chọn trong mỗi trường hợp từ H, $R^a R^b N-$, $R^a R^b N-C(O)-$, phenoxy, phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen hoặc metyl); pyridinyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen hoặc metyl) halogen, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen) và C_{1-6} alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen) trong đó R^a và R^b có thể độc lập được chọn, trong mỗi trường hợp, từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-3} alkyl; trong đó C_{1-3} alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, hydroxyl, dị vòng và phenyl; hoặc R^a và R^b cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng có 4 đến 6 cạnh hoặc vòng spiro hoặc dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh, có thể có nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S hoặc N; trong đó dị vòng có 4 đến 6 cạnh hoặc vòng spiro hoặc dị vòng hai vòng có 9 đến 10 cạnh có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, C_{1-6} alkyl,

hydroxyl, $-NH_2$, $-S(O)_w-C_{1-6}alkyl$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), $C_{1-6}alkyl-C(O)-$ và $NH-C(O)-C_{1-6}alkyl$;

R^i và R^j có thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, $C_{1-6}alkyl$ (tùy ý được thể bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), phenyl (tùy ý được thể bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), và $C_{3-6}cycloalkyl$ (tùy ý được thể bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), trong đó R^c được mô tả ở trên. Nên hiểu rằng mỗi gốc trên cũng có thể tùy ý được thể trên nguyên tử cacbon tự do, nếu có, bằng một, hai, ba hoặc bốn phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^h , được mô tả ở trên;

và muối được dụng và chất đồng phân lập thể của chúng. Ví dụ, một R_f có thể là dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, và pyrazol trong, ví dụ, hợp chất IV.

Theo một phương án khác, hợp chất được dự tính có thể có công thức:



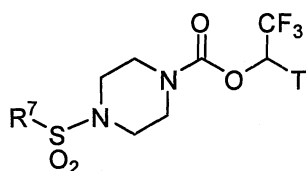
X độc lập trong mỗi trường hợp là halogen hoặc H;

V là O hoặc NR^a ;

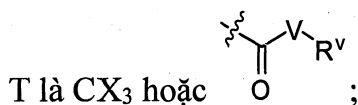
R^v được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6alkyl , $C_2-C_6alkenyl$, phenyl và heterocyclyl; trong đó C_1-C_6alkyl , $C_2-C_6alkenyl$, phenyl và heterocyclyl tùy ý được thể bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, cyano, phenyl và heterocyclyl;

R^E được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6alkyl , heterocyclyl hoặc phenyl; trong đó R^E tùy ý được thể bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, nitro, C_1-C_6alkyl , phenyl và heterocyclyl; và chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



; trong đó



X độc lập trong mỗi trường hợp là halogen hoặc H;

V là O hoặc NR^a;

R^V được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, phenyl và heteroxyclyl; trong đó C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, phenyl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, xyano, phenyl và heteroxyclyl;

R⁷ được chọn từ nhóm bao gồm: H, phenyl, naphtyl, heteroaryl một hoặc hai vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N, hoặc dị vòng một hoặc hai vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm O, S hoặc N; trong đó R⁷ tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), phenyloxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c), hydroxyl, xyano, C₁₋₆alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), C₂₋₆alkenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), C₁₋₆alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), R^aR^bN-, R^a-C(O)NR^a-, R^aR^bN-SO₂-, R^aR^bN-C(O)-, R^a-S(O)_w- (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), R^a-S(O)_w-NR^b- (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), heteroaryl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c) hoặc heteroaryloxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^c);

R^a và R^b có thể độc lập được chọn, trong mỗi trường hợp, từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₃alkyl; trong đó C₁₋₃alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, xyano, oxo và hydroxyl;

hoặc

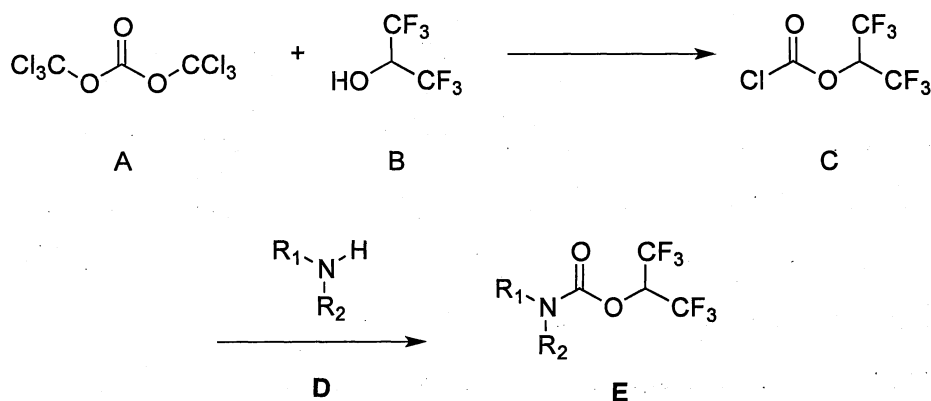
R^a và R^b , khi chúng xuất hiện cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo ra dị vòng có 4 đến 6 cạnh, có thể có nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S hoặc N; trong đó dị vòng có 4 đến 6 cạnh có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm flo, xyano, oxo hoặc hydroxyl;

R^c được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, hydroxyl, nitro, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, xyano hoặc hydroxyl), C_{2-6} alkenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$, $R^aR^bN-C(O)-$, $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), hoặc $R^a-S(O)_w-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2); và muối được dụng và chất đồng phân lập thể của chúng.

Quy trình điều chế các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được đề xuất dưới đây bằng cách tham khảo các sơ đồ 1 đến 15. Trong các phản ứng được mô tả dưới đây, có thể cần bảo vệ các nhóm chức phản ứng (như các nhóm hydroxyl, amino, thio hoặc carboxyl) để tránh sự tham gia không mong muốn của chúng trong các phản ứng. Sự kết hợp của các nhóm này, và các phương pháp cần thiết để bổ sung và loại bỏ chúng đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan [ví dụ, xem Greene, Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed. (1999)]. Nguyên liệu được sử dụng trong các sơ đồ dưới đây có thể được thu hoặc được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu hóa học, hoặc bằng các dạng cải biến của chúng, sử dụng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Thứ tự trong đó các bước được tiến hành có thể thay đổi phụ thuộc vào các nhóm được đưa vào và chất phản ứng được sử dụng, nhưng sẽ hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan.

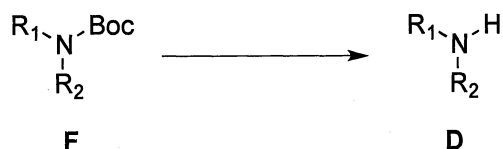
Chiến lược tổng hợp chung được sử dụng để điều chế các hợp chất carbamat có công thức I được mô tả trong sơ đồ 1. Hexaflorisopropyl clorofomat được hoạt hóa, **C** có thể được điều chế bằng phản ứng của hexaflorisopropanol **B** với triphosgen **A** với sự có mặt của bazơ như diisopropyletyl amin hoặc 2,6-lutidin với dimetyl aminopyridin xúc tác trong dung môi như metylen clorua hoặc axetonitril. Nhóm $-NR^1R^2$ mong muốn (trong đó R^1 và R^2 được mô tả ở trên) của carbamat có thể được gắn bằng phản ứng của clorofomat được hoạt hóa với amin **D** thích hợp. Các nhóm R^1 và R^2 cụ thể được chọn trên cơ sở các nhóm mong muốn trong sản phẩm carbamat cuối **E**.

SƠ ĐỒ 1



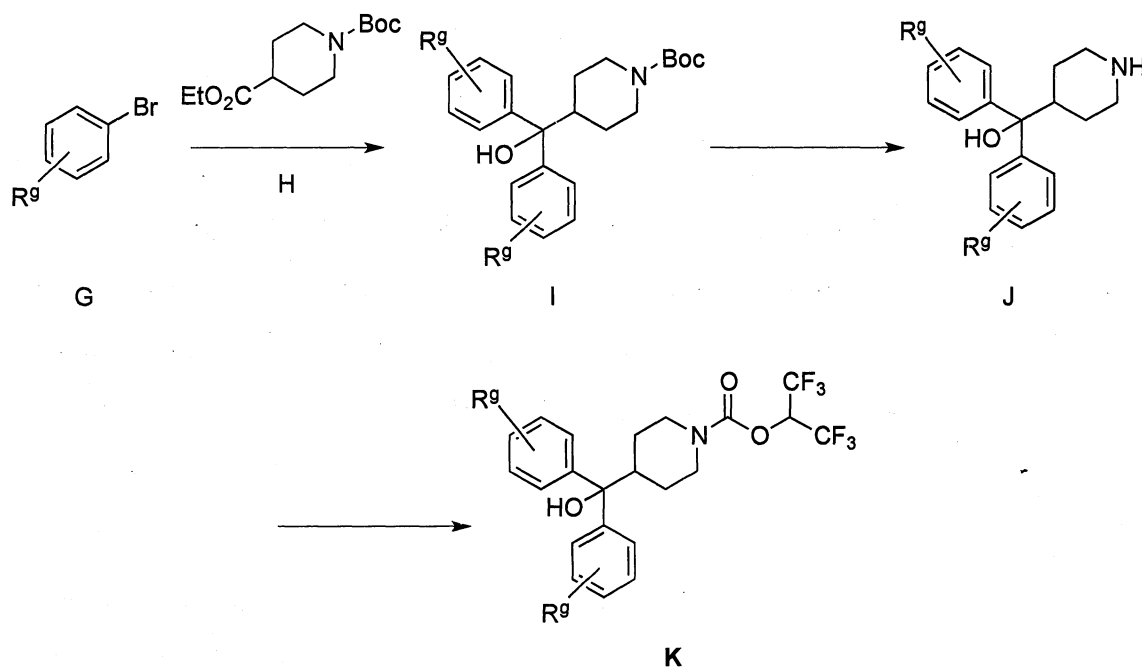
Sơ đồ 2 cung cấp quy trình tổng hợp được lấy làm ví dụ để điều chế nguyên liệu amin được sử dụng trong sơ đồ 1. Phân tử thể amin C mong muốn nhận được từ biến F được bảo vệ bởi Boc. Việc loại bỏ nhóm Boc đạt được bằng phản ứng của amin được bảo vệ bởi Boc với *N*-metylmorpholin và iodotrimethylsilan hoặc theo cách khác, bằng cách xử lý với dung dịch HCl 4N trong dioxan trong dung môi như CH₂Cl₂ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 25°C hoặc bằng cách xử lý bằng axit trifloaxetic trong dung môi như CH₂Cl₂.

SƠ ĐỒ 2



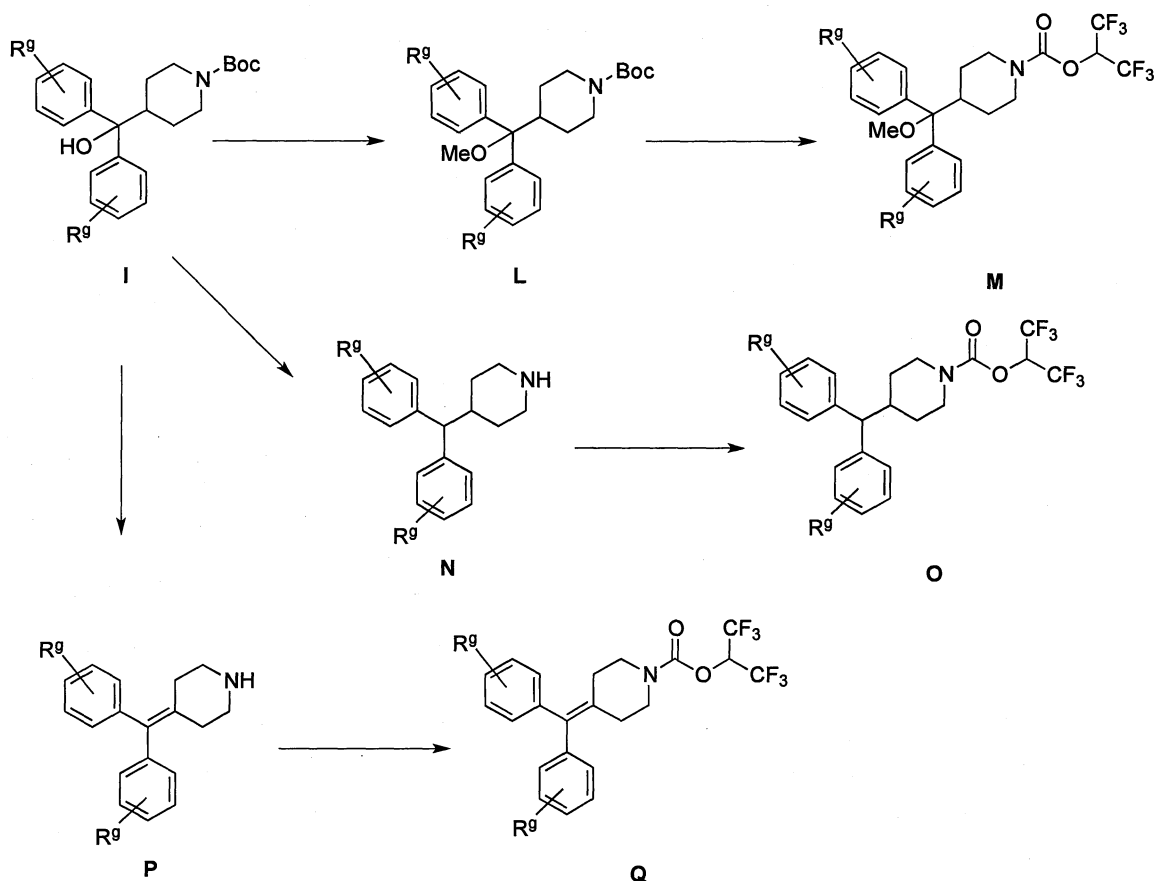
Sơ đồ 3 cung cấp quy trình tổng hợp được lấy làm ví dụ chi tiết để điều chế các dẫn xuất carbamat có nhóm piperidin có công thức cấu tạo chung K. Arylbromua G có thể thu được từ nguồn thương mại và được chuyển hóa thành aryllithi sử dụng *tert*-butyllithi ở nhiệt độ giảm. Phản ứng của aryllithi với este H tạo ra rượu I. Rượu I có thể được chuyển hóa thành hợp chất trung gian J theo quy trình chuẩn đại diện được mô tả trong Sơ đồ 2. R^e được mô tả ở trên. Hợp chất có công thức cấu tạo chung K có thể được điều chế theo quy trình chuẩn đại diện được mô tả ở trên trong sơ đồ 1. Phương pháp hóa học tương tự có thể được tiến hành bằng cách sử dụng heteroarylbromua.

SƠ ĐỒ 3



Sơ đồ 4 cung cấp quy trình tổng hợp được lấy làm ví dụ chi tiết để điều chế carbamat có công thức cấu tạo chung **M**, **O** và **Q**. R^9 được mô tả ở trên. Hợp chất trung gian **I** có thể được chuyển hóa thành methyl ete bằng cách xử lý với NaH hoặc bazơ tương tự và methyl iodua trong dung môi như THF để tạo ra hợp chất trung gian **L**. Hợp chất trung gian **L** có thể được chuyển hóa thành sản phẩm **M** theo quy trình chuẩn đại diện được mô tả trong sơ đồ 1 và 2 ở trên. Theo cách khác, hợp chất trung gian **I** có thể được chuyển hóa thành **N** bằng cách xử lý với Et_3SiH sau đó bằng axit trifloaxetic. Hợp chất trung gian **N** có thể được chuyển hóa thành sản phẩm **O** theo quy trình chuẩn đại diện được mô tả trong Sơ đồ 1 ở trên. Ngoài ra, hợp chất trung gian **I** có thể được chuyển hóa thành **P** sử dụng axit trifloaxetic trong dung môi như CH_2Cl_2 . Phản ứng chuyển hóa **P** thành sản phẩm mong muốn **Q** có thể đạt được theo quy trình chuẩn đại diện được mô tả trong sơ đồ 1. Phương pháp hóa học tương tự có thể được tiến hành bằng cách sử dụng heteroaryl bromua.

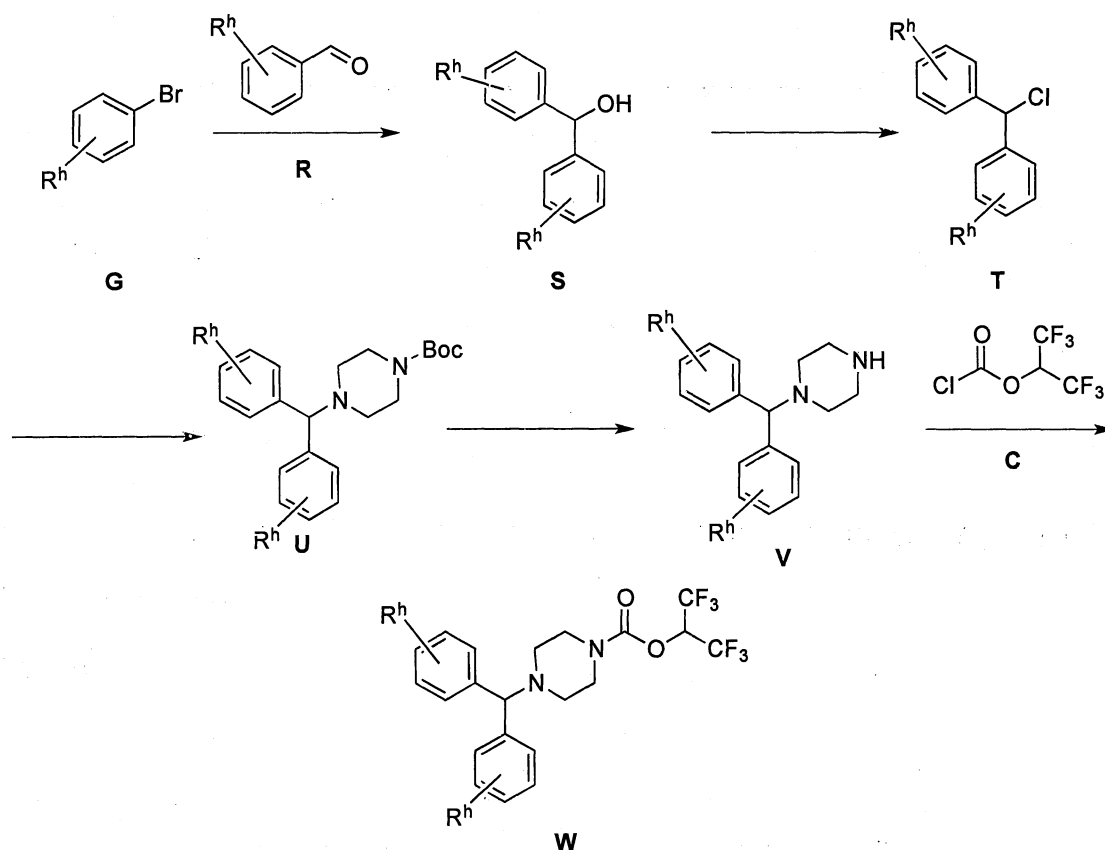
SƠ ĐỒ 4



Sơ đồ 5 cung cấp quy trình tổng hợp được lấy làm ví dụ chi tiết để điều chế các dẫn xuất carbamat có nhóm piperazin có công thức cấu tạo chung **W**. R^9 được mô tả ở trên. Arylbromua **G** có thể thu được từ nguồn thương mại và được chuyển hóa thành aryllithi sử dụng *tert*-butyllithi hoặc *n*-butyllithi ở nhiệt độ giảm hoặc chất phản ứng Grignard sử dụng các điều kiện chuẩn bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan hoặc thu được từ các nguồn thương mại. Phản ứng của aryllithi hoặc chất phản ứng Grignard với etyl format hoặc aldehyt **R** thích hợp tạo ra rượu **S**, có thể đối xứng (sử dụng etyl format, trong đó R^9 là tương đương) hoặc không đối xứng (sử dụng aldehyt **R**, trong đó R^9 là không tương đương). Rượu **S** được tạo ra theo các quy trình trên hoặc thu được trên thị trường có thể được chuyển hóa thành biến thể clo **T** sử dụng thionyl clorua, tại điểm đó piperazin mong muốn được gắn bằng cách xử lý **T** với piperazin được bảo vệ bởi Boc trong dung môi, như axetonitril, có hoặc không có và được bổ sung bazơ, như kali cacbonat, để tạo ra sản phẩm diarylmetylpiperazin **U**. Theo cách khác, rượu **S** có thể thu được từ keton có bán trên thị trường sau khi khử bằng NaBH_4 hoặc chất phản ứng tương tự trong dung môi như MeOH hoặc CH_2Cl_2 . Diarylmetylpiperazin **U** được bảo vệ được chuyển hóa thành hợp chất trung gian **V** sau đó tạo ra sản phẩm carbamat **W** mong muốn theo quy trình chuẩn đại diện được mô tả ở trên trong sơ đồ 1

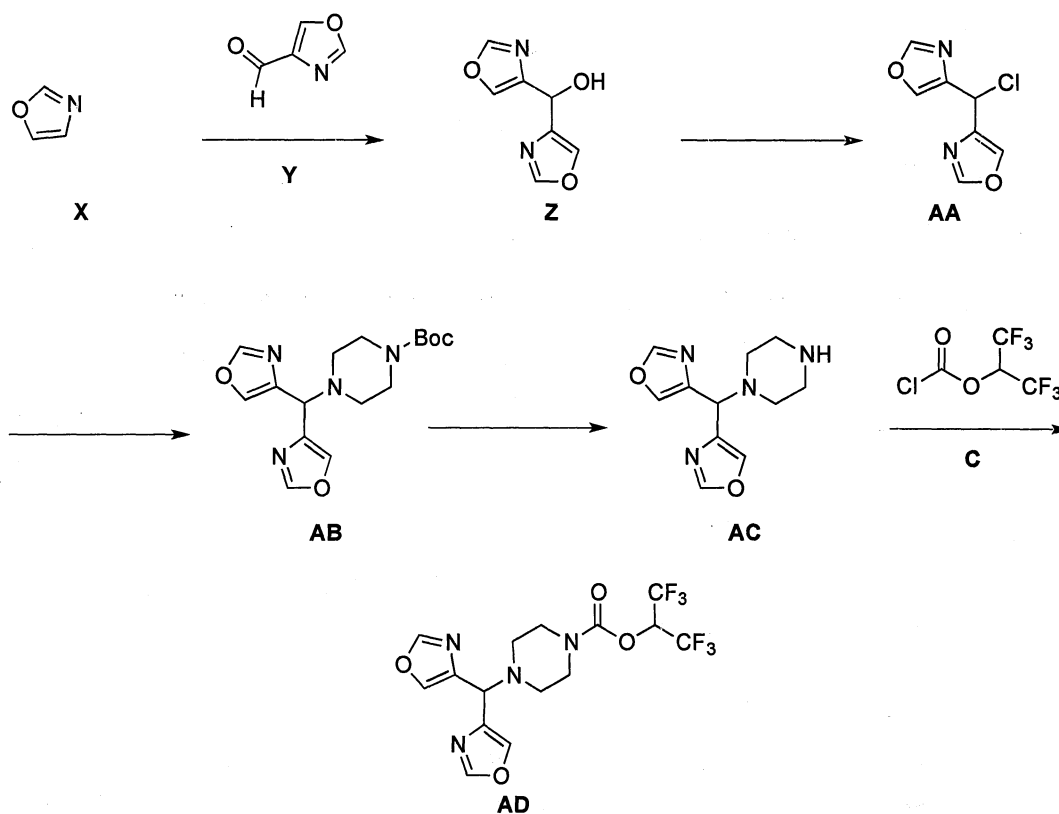
và 2. Phương pháp hóa học tương tự có thể được tiến hành bằng cách sử dụng heteroaryl bromua.

SƠ ĐỒ 5



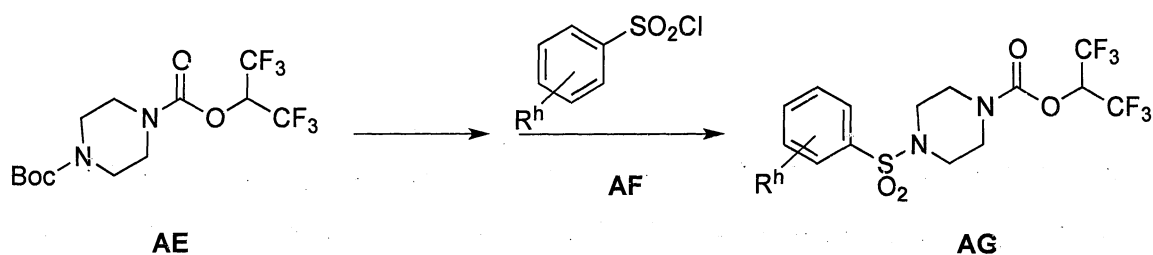
Hợp chất bổ sung có công thức cấu tạo chung I có thể thu được từ phản ứng thế nguyên tử H bằng kim loại các dị vòng thơm có bán trên thị trường, X, như oxazol sử dụng alkyl lithi như *n*-butyllithi như được thể hiện trong sơ đồ 6. Cho aryl lithi phản ứng với aldehyt Y thích hợp tạo ra rượu Z. Rượu Z có thể được chuyển hóa thành biến thể clo, AA sử dụng mesyl clorua, tại điểm đó piperazin mong muốn được gắn vào bằng cách xử lý AA bằng piperazin được bảo vệ bởi Boc để tạo ra sản phẩm diarylmetylpiperazin AB. Diheteroarylmetylpiperazin AB được bảo vệ được chuyển hóa thành sản phẩm carbamat mong muốn AD theo quy trình chuẩn đại diện được mô tả ở trên trong sơ đồ 1 và sơ đồ 2.

Sơ đồ 6



Sơ đồ 7 cung cấp quy trình tổng hợp được lấy làm ví dụ để sản xuất các dẫn xuất piperazin carbamat có các nhóm sulfonamit. Piperazin carbamat được bảo vệ bởi Boc AE có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được mô tả ở trên. Việc loại bỏ nhóm Boc có thể đạt được bằng cách sử dụng phương pháp chuẩn đại diện được mô tả trong sơ đồ 2. Nhóm sulfonyl mong muốn có thể được gắn bằng phản ứng của amin tự do với arylsulfonyl clorua AF thích hợp để thu được sản phẩm cuối AG. R^h được mô tả ở trên. Phương pháp hóa học tương tự có thể được tiến hành bằng cách sử dụng heteroarylsulfonyl clorua.

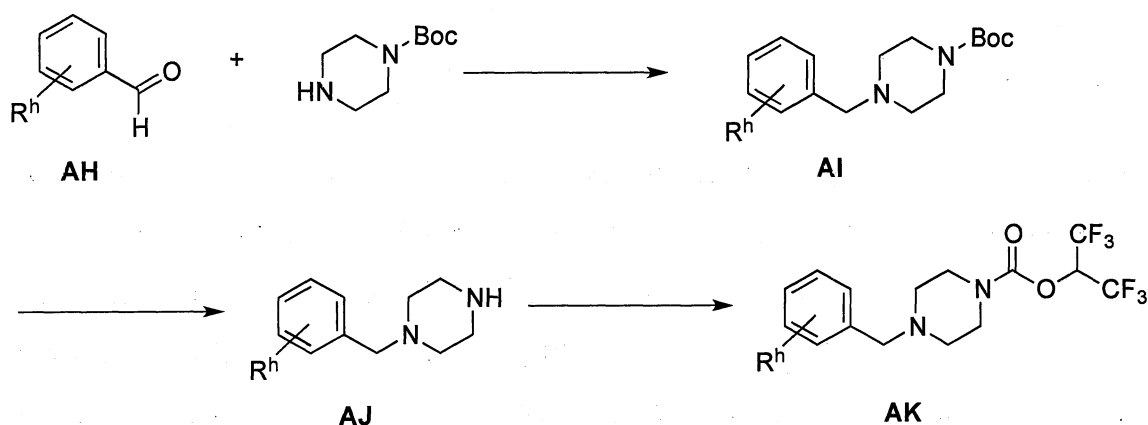
Sơ đồ 7



Sơ đồ 8 cung cấp quy trình tổng hợp được lấy làm ví dụ chi tiết để điều chế dẫn xuất carbamat có nhóm piperazin hoặc nhóm piperazin được thể dưới dạng phân tử thế amin. Aldehyt AH, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^h (như được mô tả ở trên) có

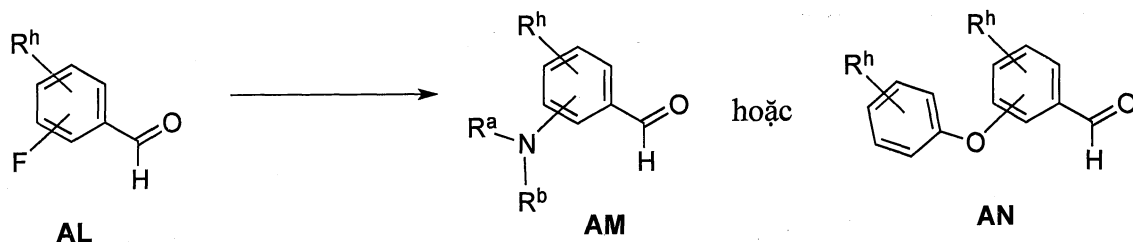
bán trên thị trường hoặc được điều chế theo các phương pháp chung được mô tả trong sơ đồ 9, 10, 11 có thể được cho phản ứng với amin sử dụng chất khử như $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, trong diclometan, dicloetan, N,N-dimetylformamit hoặc chất tương tự khi có hoặc không có rây phân tử để thu được hợp chất trung gian **AI**. Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ Boc có thể được tiến hành như được mô tả trong sơ đồ 2 để tạo ra **AJ**. Phản ứng chuyển hóa thành sản phẩm carbamat **AK** mong muốn có thể đạt được theo các phương pháp chuẩn đại diện được mô tả ở trên trong sơ đồ 1. Phương pháp hóa học tương tự có thể được tiến hành bằng cách sử dụng heteroaryl aldehyt.

Sơ đồ 8



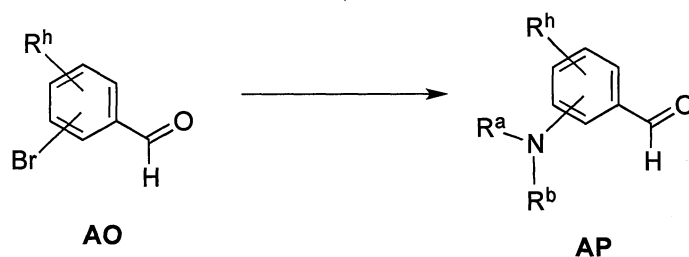
Flobenzaldehyt được thể **AL** có thể được đặt trong điều kiện thể nhân thơm ái nhân theo quy trình tổng hợp được lấy làm ví dụ được mô tả trong sơ đồ 9 sử dụng flobenzaldehyt được thể thích hợp và amin hoặc phenol mong muốn với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat trong DMSO hoặc dimetylaxetamit ở nhiệt độ tăng cao để tạo ra aldehyt **AM** hoặc **AN**. R^h được mô tả ở trên và có thể được chọn độc lập. Các aldehyt này có thể được sử dụng làm biến thể của aldehyt **AH** (Sơ đồ 8) sử dụng để điều chế dẫn xuất piperazin carbamat được thể **AK** (Sơ đồ 8).

Sơ đồ 9



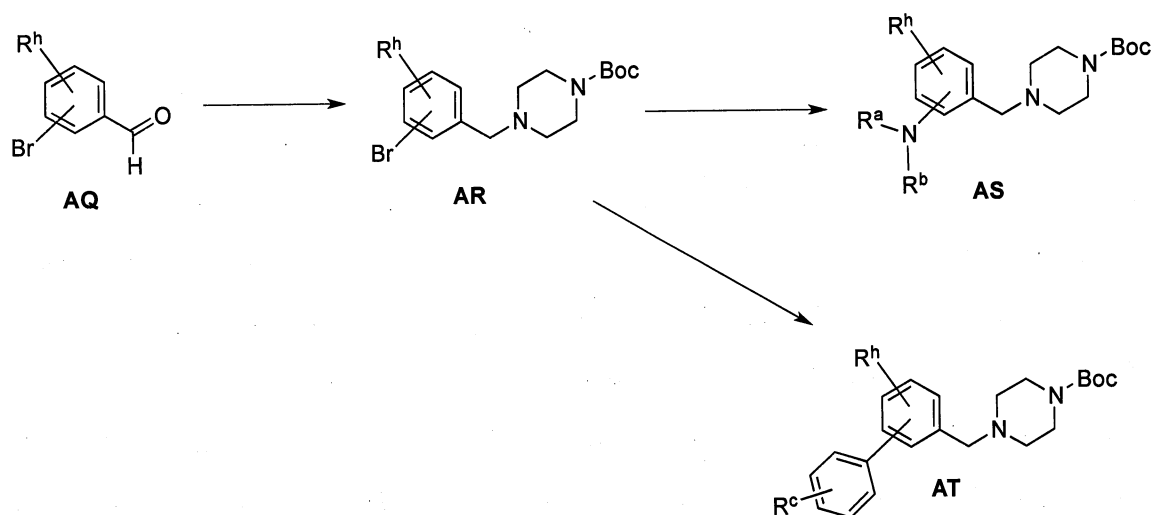
Aldehyt **AP** được thể có thể được điều chế dưới paladi thông qua phản ứng liên hợp theo quy trình tổng hợp được lấy làm ví dụ được mô tả trong sơ đồ 10 sử dụng bromobenzaldehyt được thể thích hợp, **AO**, và amin mong muốn với sự có mặt của chất xúc tác Pd như $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, phối tử như BINAP, và bazơ như natri t-butoxit, và trong dung môi như toluen ở nhiệt độ tăng cao. R^a , R^b và R^h được mô tả ở trên. Các aldehyt này có thể được sử dụng làm biến thể của aldehyt **AH** (Sơ đồ 8) sử dụng để điều chế dẫn xuất piperazin carbamat được thể **AK** (Sơ đồ 8). Phương pháp hóa học tương tự có thể được tiến hành bằng cách sử dụng heteroaryl aldehyt và axit heteroaryl boronic.

Sơ đồ 10



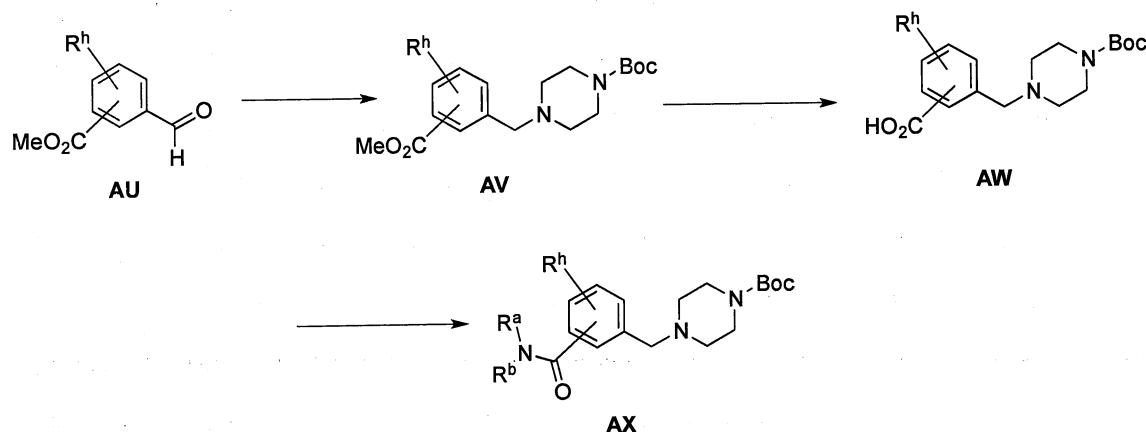
Ngoài ra, phản ứng liên hợp ngang có paladi xúc tác có thể được tiến hành trên aryl bromua được thể sau phản ứng amin hóa khử với Boc-piperazin như được mô tả trong quy trình tổng hợp được lấy làm ví dụ được thể hiện trong sơ đồ 11. R^a , R^b , R^c và R^h được mô tả ở trên. Arylbromua carboxaldehyt **AQ** được thể thích hợp được cho phản ứng với Boc-piperazin như được mô tả trong sơ đồ 8 để tạo ra **AR**. Arylbromua **AR** được xử lý bằng amin mong muốn với sự có mặt của chất xúc tác Pd như $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, phối tử như BINAP, và bazơ như natri *tert*-butoxit, và trong dung môi như toluen ở nhiệt độ tăng cao tạo ra hợp chất trung gian **AS** mà tiếp đó có thể được chuyển hóa thành biến thể của **AK** như được thể hiện trong sơ đồ 8. Hợp chất trung gian **AR** cũng có thể được xử lý bằng axit arylboronic được thể thích hợp tùy ý được thể bằng R^c trong các phản ứng liên hợp ngang có paladi xúc tác với sự có mặt của chất xúc tác Pd như $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ hoặc $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat và dung môi như dioxan hoặc hỗn hợp THF/nước ở nhiệt độ tăng cao tạo ra **AT** mà tiếp đó được chuyển hóa thành các biến thể của **AK** như được thể hiện trong sơ đồ 8. Phương pháp hóa học tương tự có thể được tiến hành bằng cách sử dụng heteroaryl aldehyt.

Sơ đồ 11



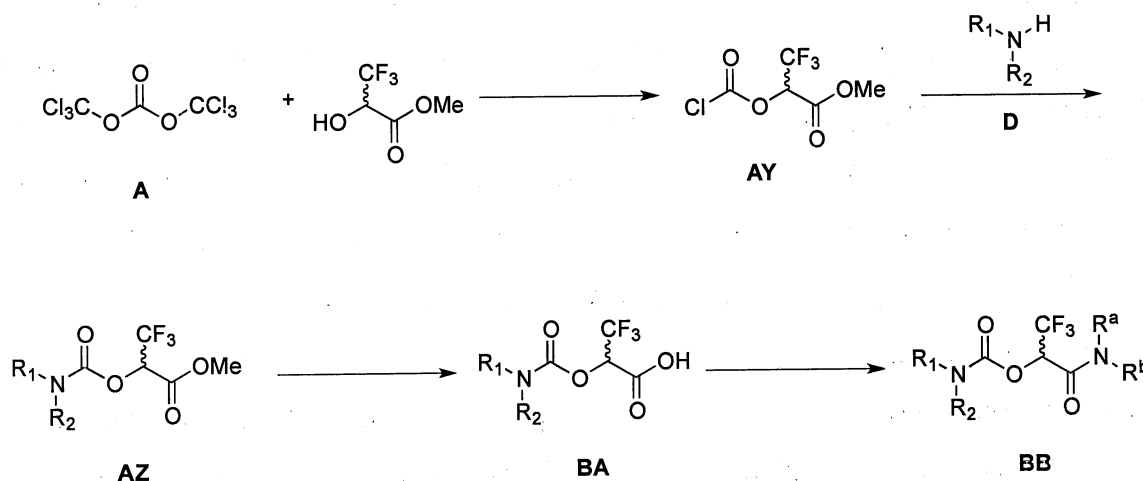
Ngoài ra, aldehyt có công thức cấu tạo chung AU có thể được phản ứng với amin sử dụng chất khử như NaBH(OAc)₃, trong diclometan, dicloetan, N,N-dimetylformamit hoặc hợp chất tương tự khi có hoặc không có rây phân tử để tạo ra hợp chất trung gian AV, như được thể hiện trong sơ đồ 12. R^a, R^b và R^h được mô tả ở trên. Hợp chất trung gian AV có thể được phản ứng tiếp với bazơ như lithi hoặc natri hydroxit và trong dung môi như MeOH/nước để tạo ra các hợp chất có công thức cấu tạo chung AW. Việc xử lý bằng AW với amin trong các điều kiện liên hợp amit chuẩn sử dụng hợp chất 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimitt hoặc chất phản ứng tương tự và hydroxybenzotriazol trong dung môi như CH₂Cl₂ tạo ra hợp chất trung gian AX. Việc chuyển hóa thành các sản phẩm có công thức 1 có thể đạt được theo các phương pháp chuẩn được mô tả trong sơ đồ 1 và sơ đồ 2. Phương pháp hóa học tương tự có thể được tiến hành bằng cách sử dụng heteroaryl aldehyt.

Sơ đồ 12



Các hợp chất có công thức chung **BB** có thể được điều chế theo sơ đồ 13. R^1 , R^2 , R^a và R^b được mô tả ở trên. Hợp chất methyl 2-((clocacbonyl)oxy)-3,3,3-triflopropanoat **AY** đã hoạt hóa có thể được điều chế bằng phản ứng của methyl 3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoat với triphosgen **A** với sự có mặt của bazơ như diisopropyletyl amin hoặc 2,6-lutidin với dimetyl aminopyridin xúc tác trong dung môi như metylen clorua hoặc axetonitril. Nhóm $-NR^1R^2$ mong muốn của carbamat có thể được gắn bằng phản ứng của **AY** với amin thích hợp **D**. Các nhóm R^1 và R^2 cụ thể được chọn trên cơ sở các nhóm mong muốn trong sản phẩm carbamat cuối **AZ**. Phản ứng biến đổi **AZ** khác trong các điều kiện thủy phân sử dụng NaOH hoặc bazơ tương tự trong dung môi như dioxan được trộn với nước tạo ra **BA**. Phản ứng chuyển hóa thành amit **BB** có thể đạt được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự với các điều kiện được mô tả trong sơ đồ 11 hoặc bằng cách xử lý với metylamin trong THF để tạo ra hợp chất **BB** trong đó R^a bằng với hydro và R^b bằng với Me.

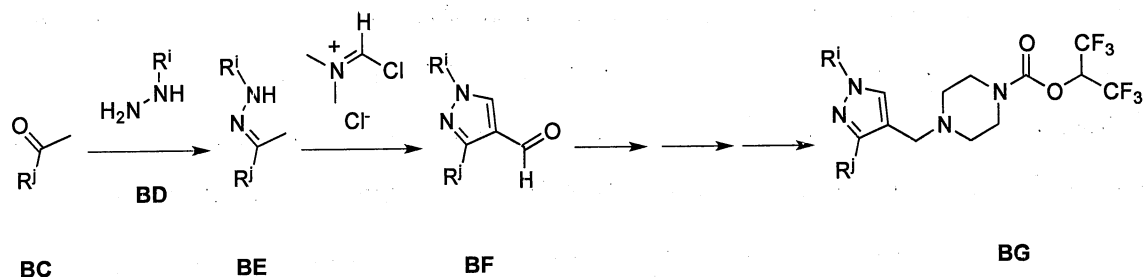
Sơ đồ 13



Heteroaryl aldehyt được thể có công thức chung **BF** có thể được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 14 và được sử dụng như được thể hiện trong sơ đồ 8 để điều chế chất tương tự heteroaryl của **AK**, ví dụ **BG**. R^i và R^j có thể độc lập được chọn từ, và có thể là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất, ví dụ, C_{1-6} alkyl, aryl, C_{3-6} cycloalkyl, v.v., hoặc như được mô tả ở trên. Metyl keton **BC** có bán trên thị trường có thể được ngưng tụ bằng hydrazin hoặc muối hydrazin **BD** có bán trên thị trường trong dung môi rượu ở nhiệt độ trong phòng để hồi lưu trong nhiều giờ đến qua đêm để tạo ra hydrazon **BE**. Tiếp đó, hydrazon có thể được xử lý bằng *N*-(clometylen)-*N*-metyl-metanamini clorua

trong dung môi như *N,N*-dimetylformamit và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi tinh chế trong nước, aldehyt **BF** được tạo ra. Aldehyt này có thể được chuyển hóa thành các hợp chất **BG** như được mô tả trong sơ đồ 8.

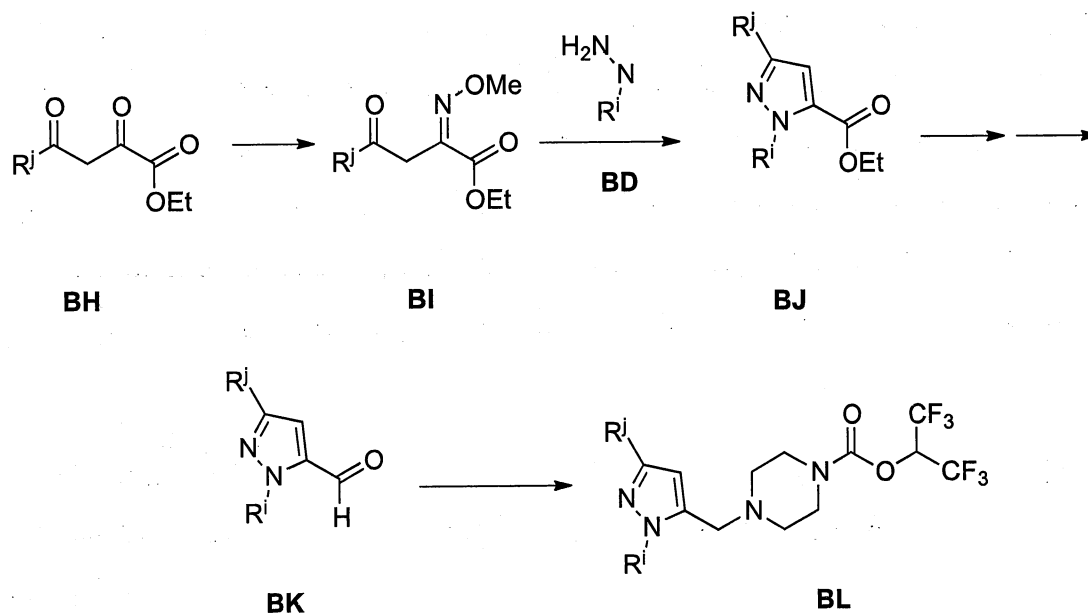
Sơ đồ 14



Heteroaryl aldehyt được thể có công thức chung **BK** có thể được điều chế như được thể hiện trong sơ đồ 15 và được sử dụng như được thể hiện trong sơ đồ 8 để điều chế chất tương tự heteroaryl của **AK**, ví dụ **BL**. R^1 và R^2 có thể độc lập được chọn từ, và có thể là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất, ví dụ, C_{1-6} alkyl, aryl, C_{3-6} cycloalkyl, v.v., hoặc như được mô tả ở trên. Este của axit 2,4-dioxo-pentanoic **BH** có bán trên thị trường có thể được ngưng tụ với *O*-metylhydroxylamin có bán trên thị trường hoặc muối của nó trong dung môi rượu ở nhiệt độ trong phòng để hồi lưu trong nhiều giờ đến qua đêm với sự có mặt của rây phân tử để tạo ra oxim **BI**. Oxim tiếp đó có thể được xử lý, ví dụ, với hydrazin hoặc muối hydrazin có bán trên thị trường trong dung môi rượu như etanol và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng để hồi lưu qua đêm để tạo ra este **BJ**. Este này có thể được chuyển hóa thành aldehyt **BK** thông qua các con đường khác nhau đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan, bao gồm phản ứng khử trực tiếp bằng di-isobutylalumin hydrua trong dung môi như toluen hoặc diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 0°C sau đó bằng phản ứng tinh chế trong nước, hoặc bằng cách khử thành rượu bằng chất khử như lithi bohđrua hoặc lithi nhôm hydrua trong dung môi như tetrahydrofuran hoặc dietyl ete ở nhiệt độ -78°C đến nhiệt độ trong phòng sau đó bằng cách tinh chế trong nước và oxy hóa thành aldehyt với chất phản ứng như pyridini clocromat hoặc pyridini dicromat trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ 0°C đến hồi lưu. Chất oxy hóa thích hợp khác gồm dimetylsulfoxit với chất hoạt hóa thích hợp, như oxalyl clorua ở nhiệt độ từ -78°C đến 0°C trong dung môi như diclometan hoặc Dess-Martin periodinan trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ trong phòng.

Aldehyt tạo thành có thể được chuyển hóa thành các hợp chất **BL** như được mô tả trong sơ đồ 8.

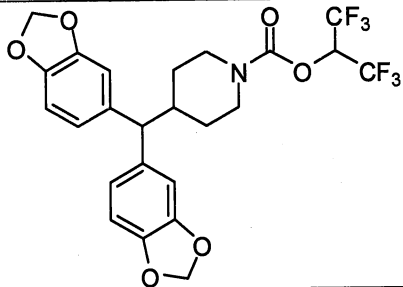
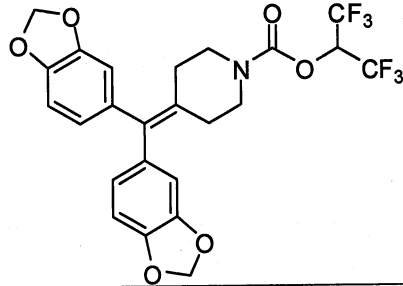
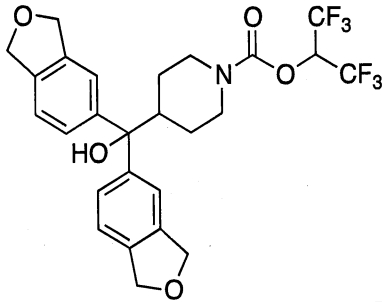
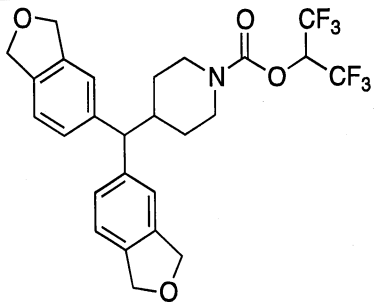
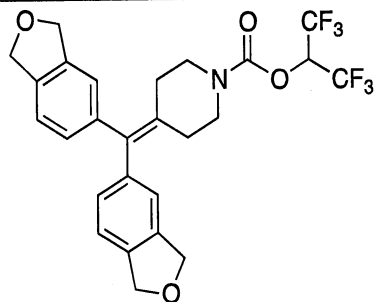
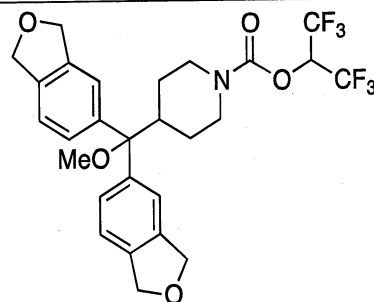
Sơ đồ 15

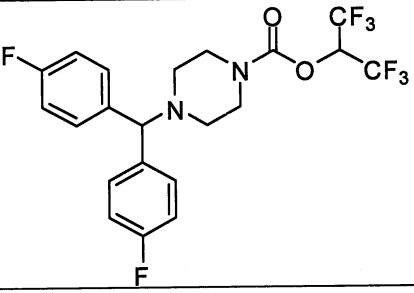
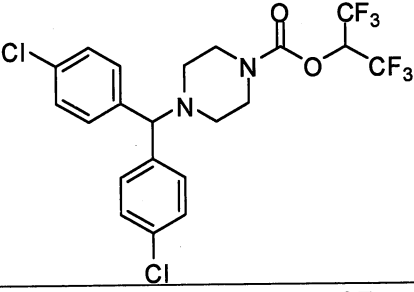
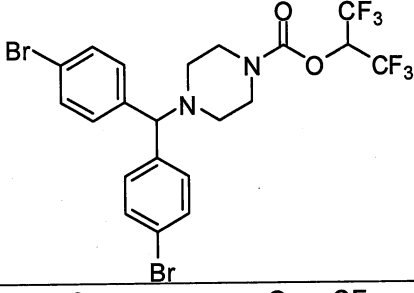
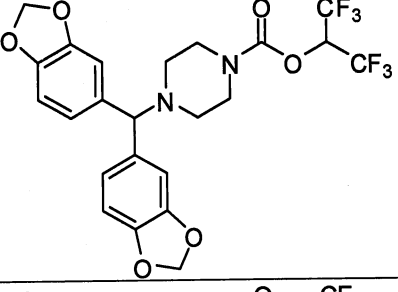
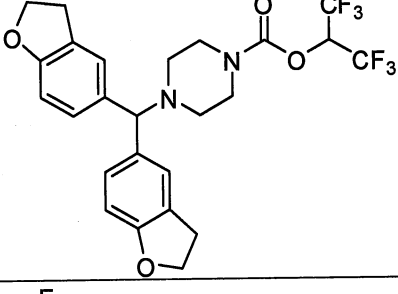
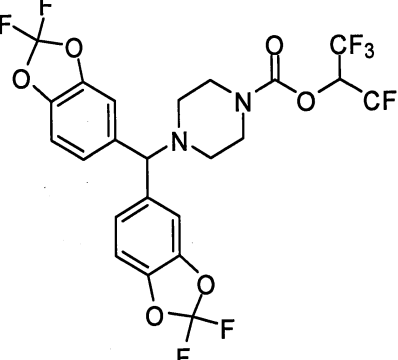


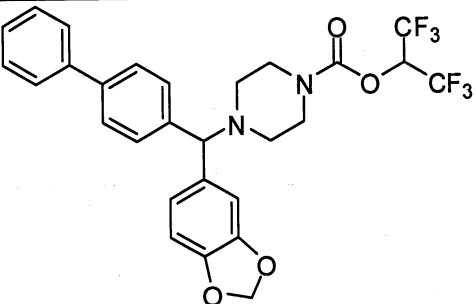
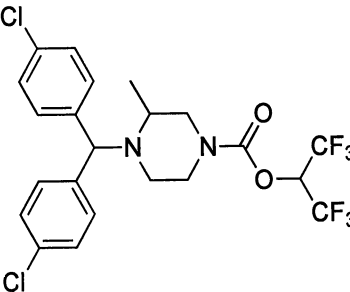
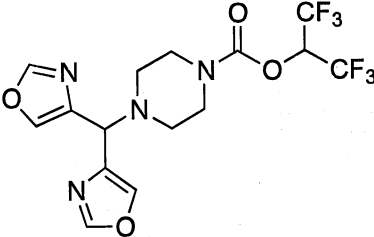
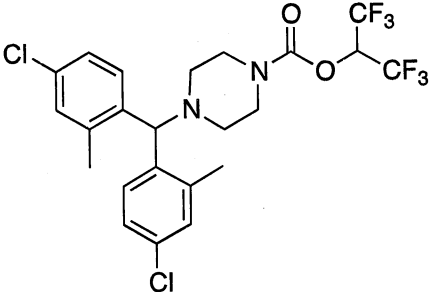
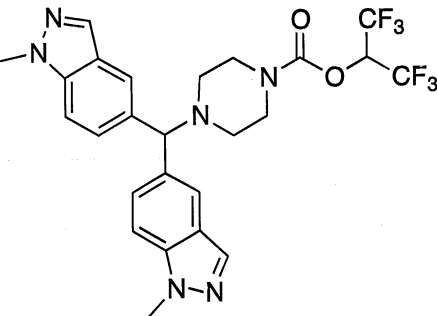
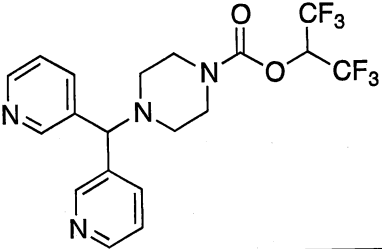
Hợp chất được đề xuất đại diện, bao gồm muối và/hoặc chất đồng phân lập thể, được liệt kê trong bảng 1, 2, 3, 4 và 5.

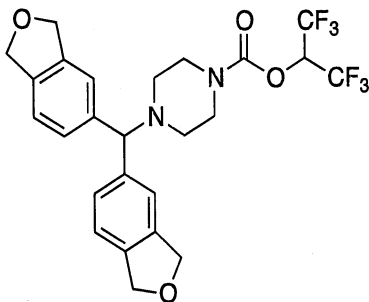
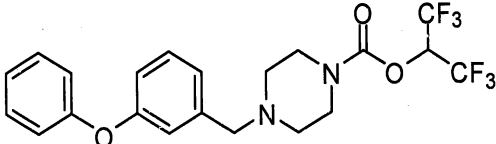
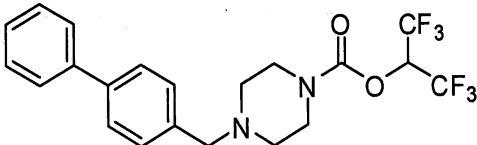
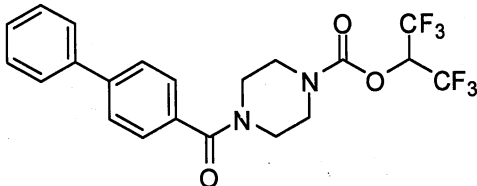
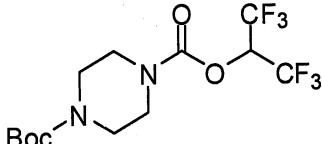
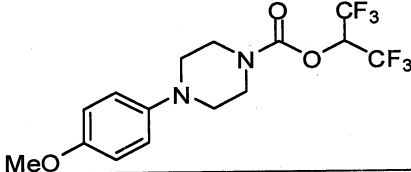
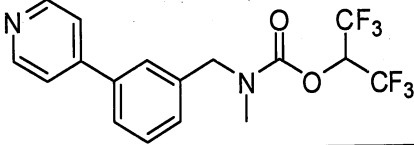
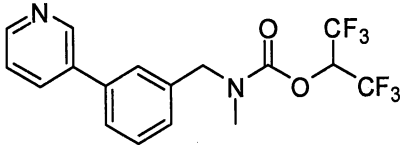
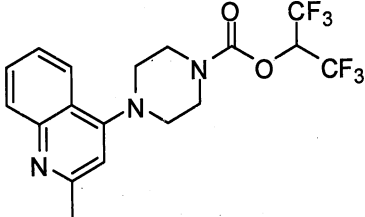
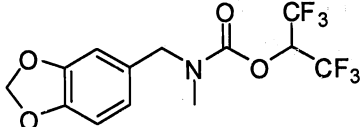
Bảng 1

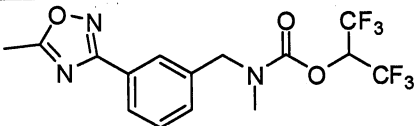
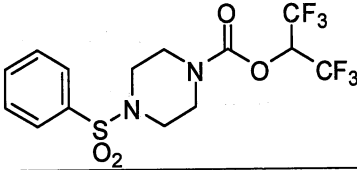
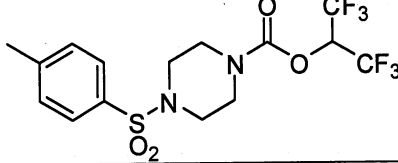
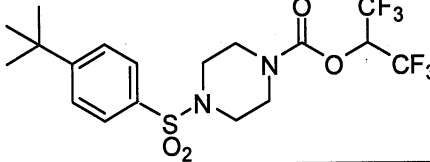
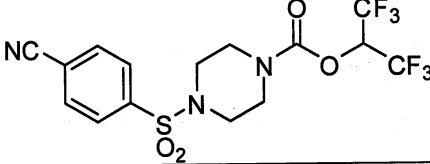
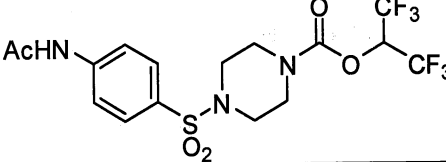
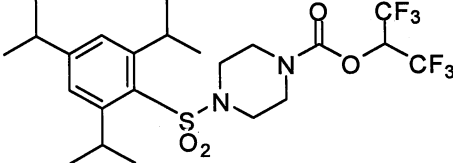
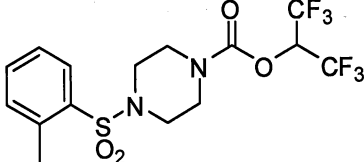
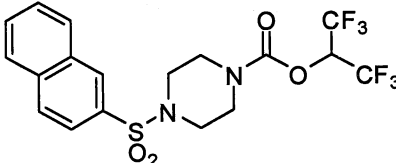
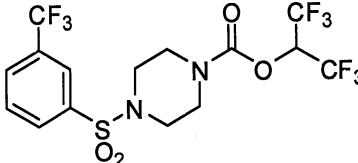
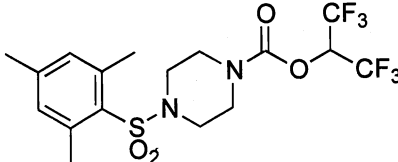
Hợp chất số	Công thức cấu tạo
1a	
1b	

1c	
1d	
1e	
1f	
1g	
1h	

2a	
2b	
2c	
2d	
2e	
2f	

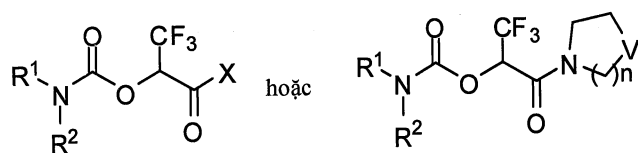
2g	
2h	
2i	
2j	
2k	
2l	

2m	
3a	
3b	
3c	
3d	
3e	
3f	
3g	
3h	
3i	

3j	
4a	
4b	
4c	
4d	
4e	
4f	
4g	
4h	
4i	
4j	

4k	
4l	
4m	
4n	
4o	
4p	
4q	

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức:

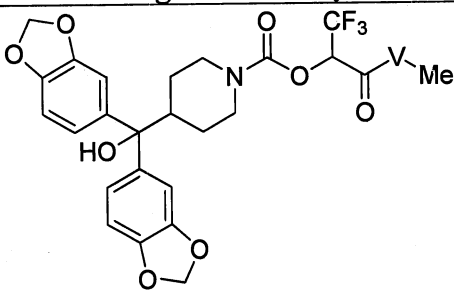
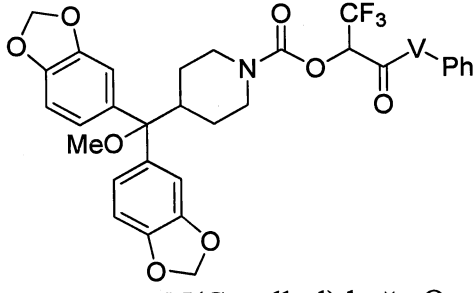
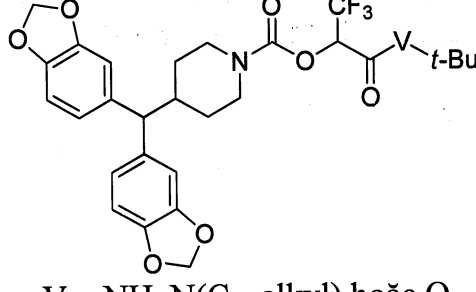
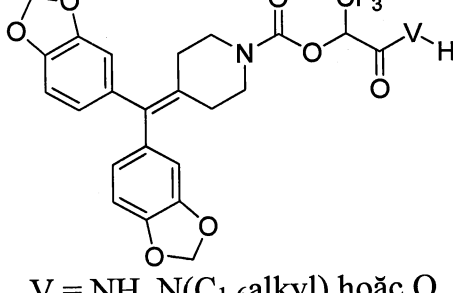
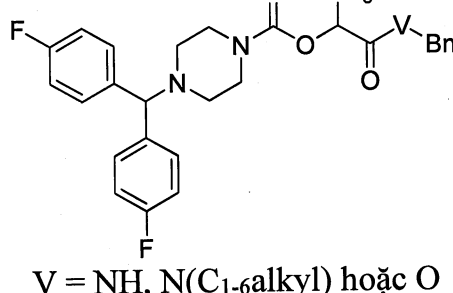

$$X = \text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}} \text{ hoặc } \text{OR}$$

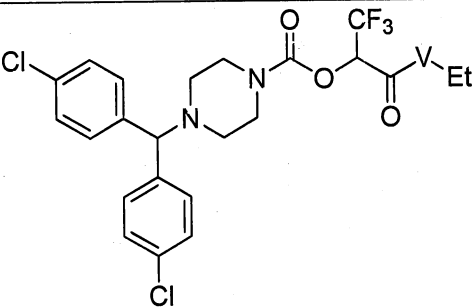
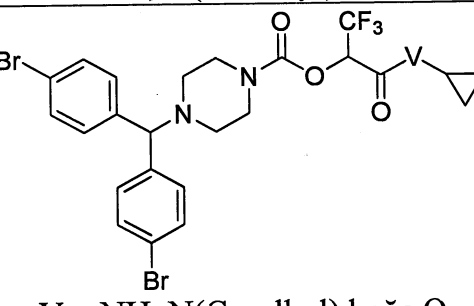
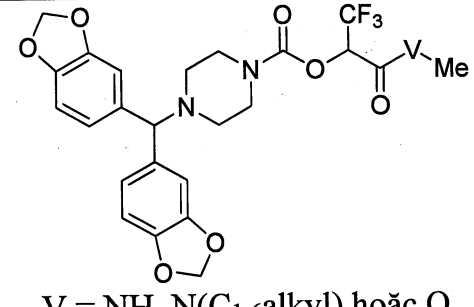
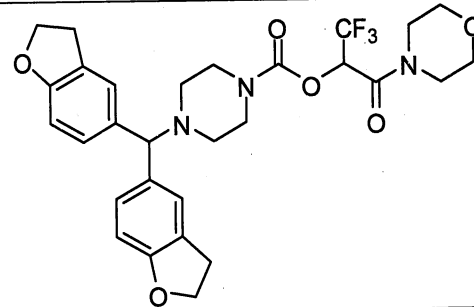
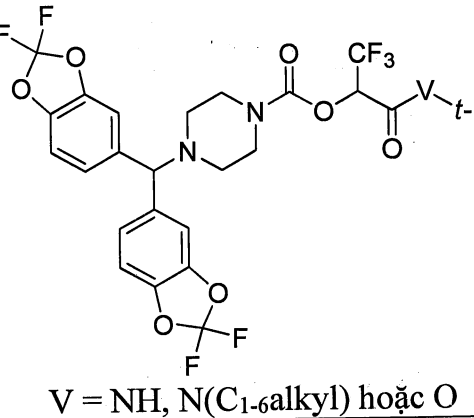
R^{N1} và R^{N2} = H, metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl, phenyl, hoặc benzyl

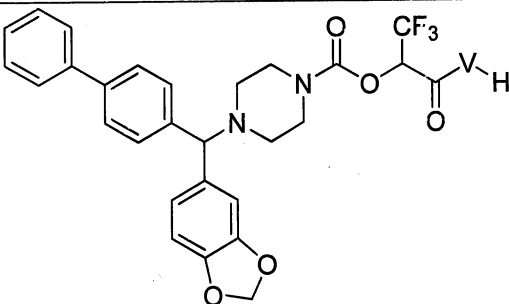
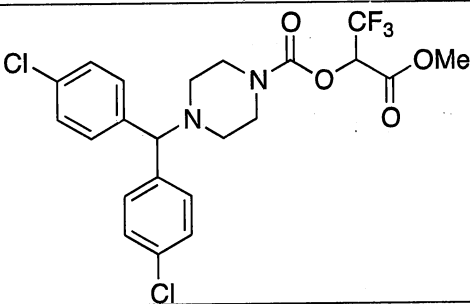
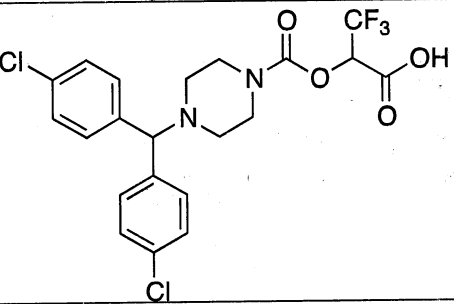
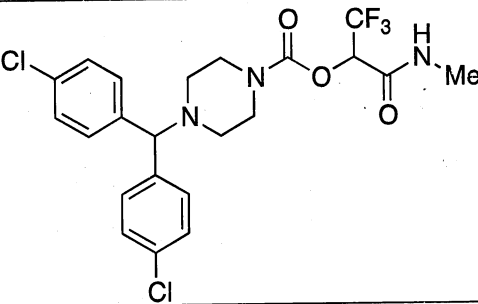
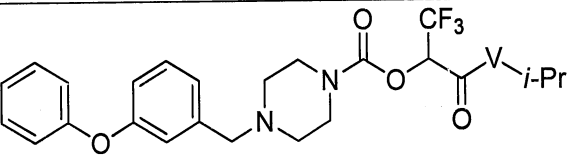
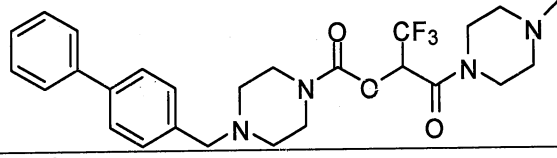
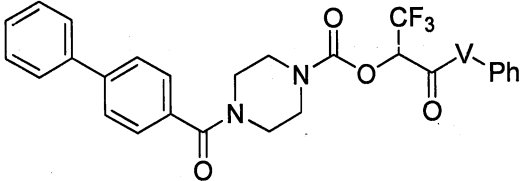
$$V = \text{CH}_2, \text{NR}^{\text{N1}} \text{ hoặc O}$$
$$n = 1, 2 \text{ hoặc } 3$$

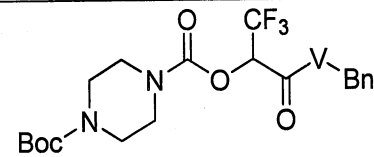
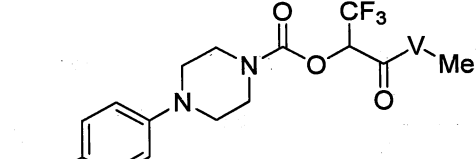
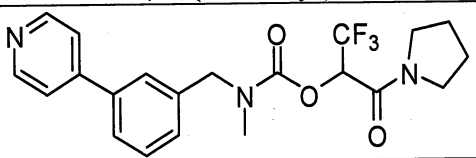
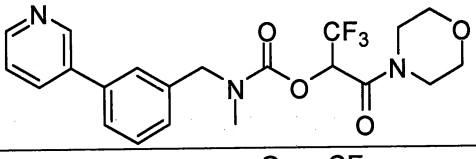
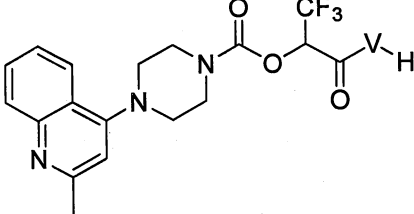
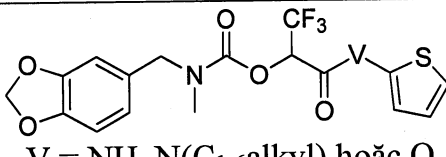
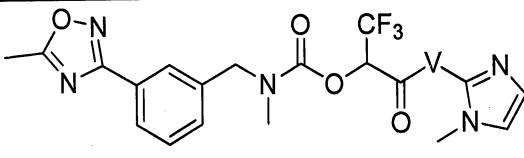
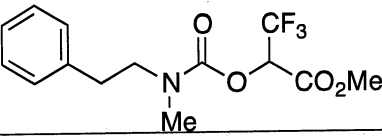
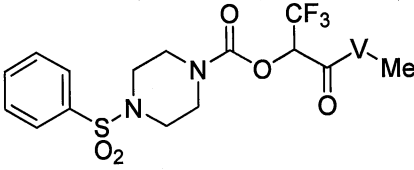
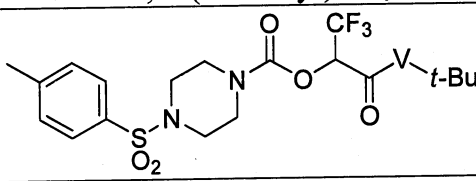
; trong đó R^1 và R^2 được mô tả ở trên.

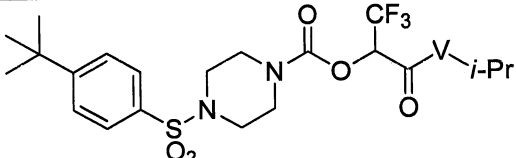
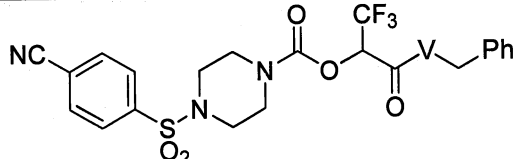
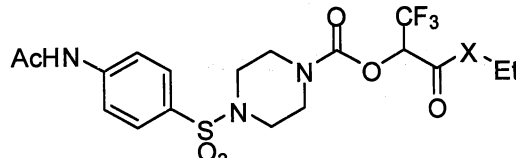
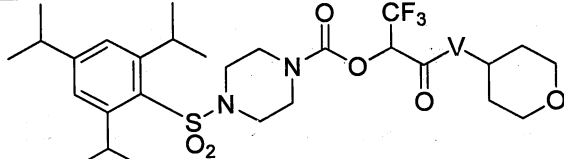
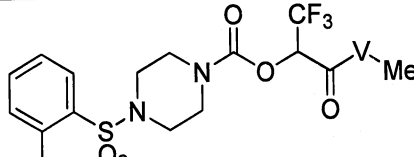
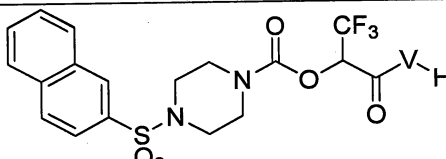
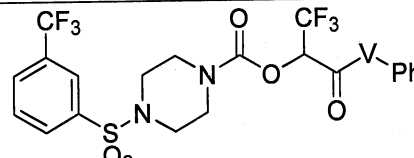
Bảng 2

Hợp chất số	Công thức cấu tạo
5a	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
5b	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
5c	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
5d	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
6a	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O

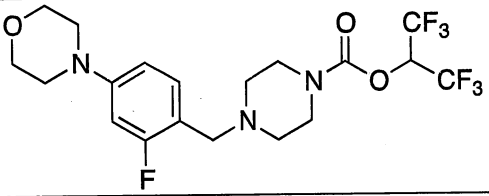
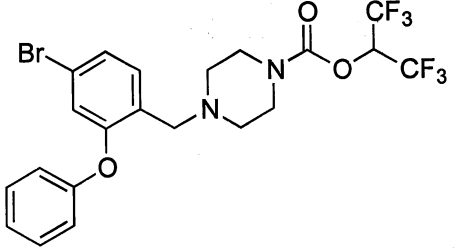
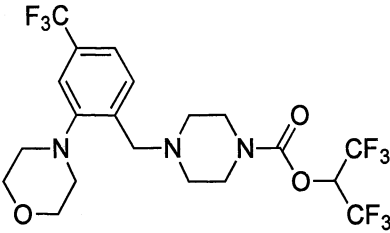
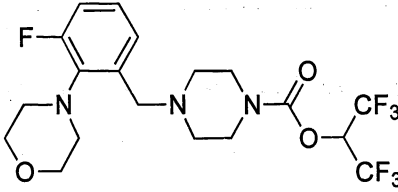
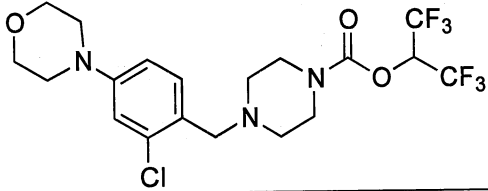
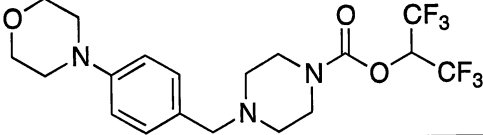
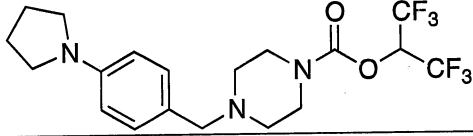
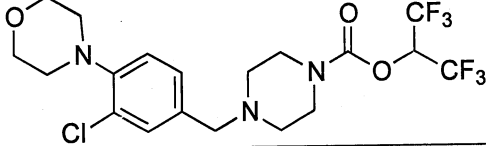
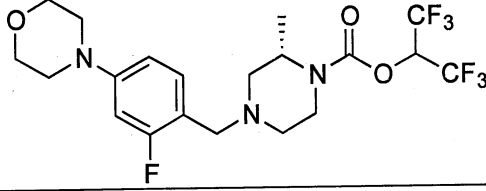
6b	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
6c	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
6d	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
6e	
6f	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O

6g	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
6h	
6i	
6j	
7a	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
7b	
7c	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O

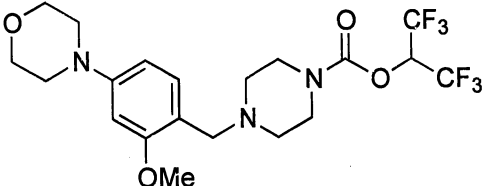
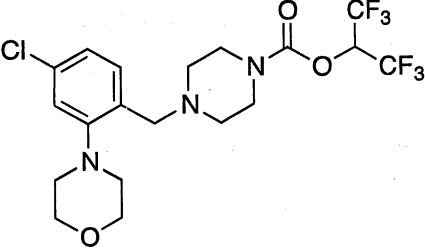
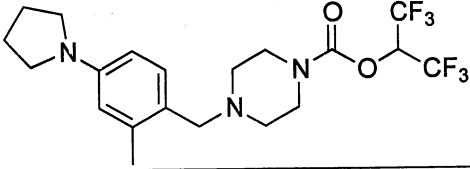
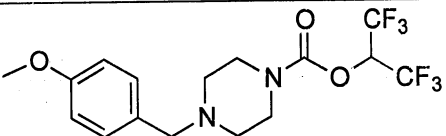
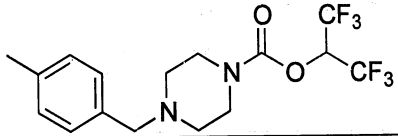
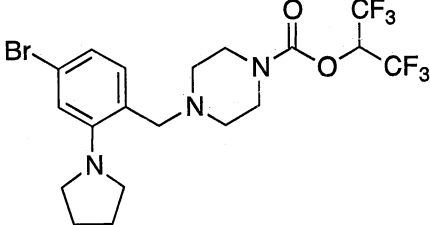
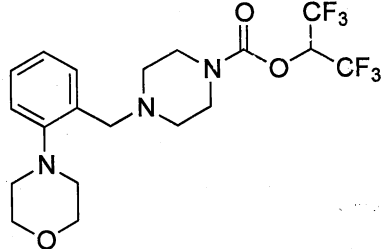
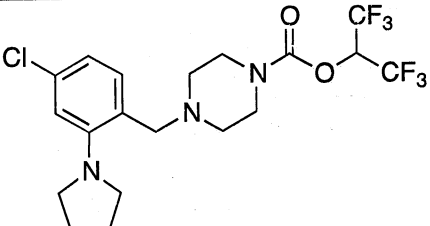
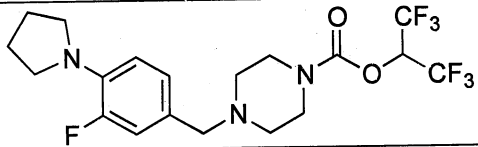
7d	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
7e	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
7f	
7g	
7h	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
7i	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
7j	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
7k	
8a	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
8b	

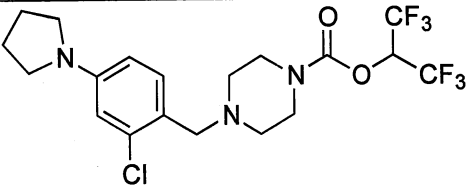
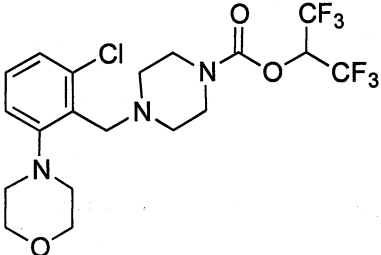
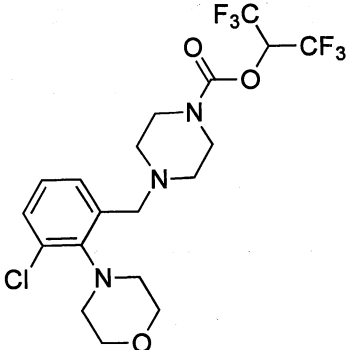
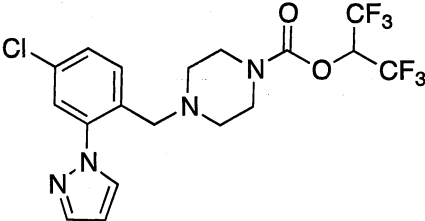
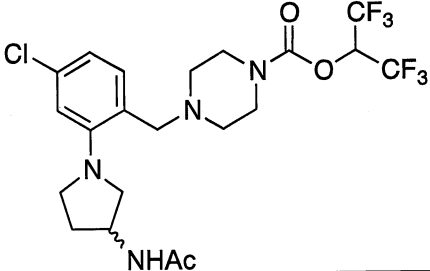
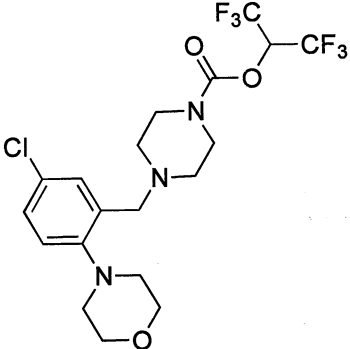
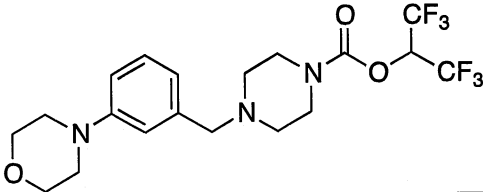
	V = NH, N(C ₁₋₆ alkyl) hoặc O
8c	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
8d	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
8e	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
8f	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
8g	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
8h	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O
8i	 V = NH, N(C₁₋₆alkyl) hoặc O

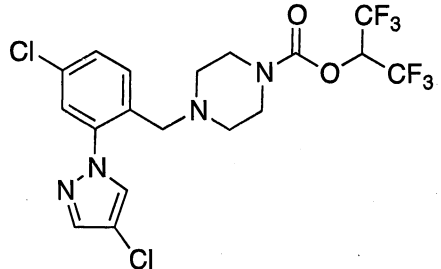
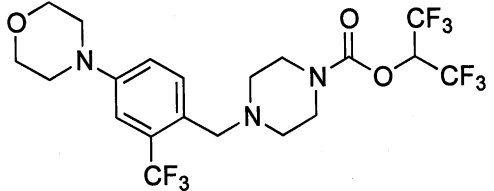
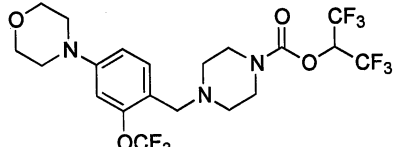
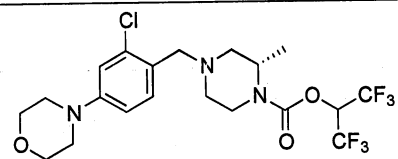
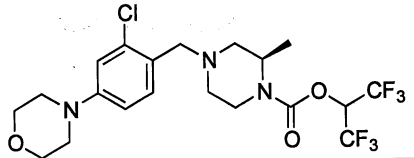
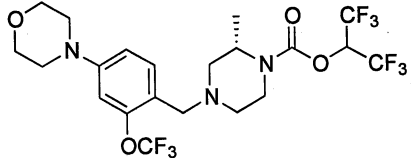
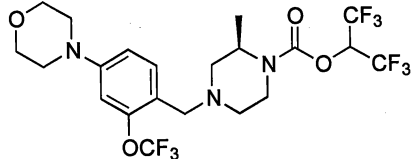
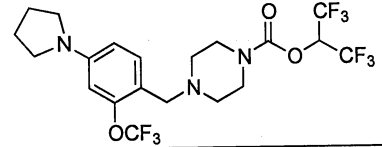
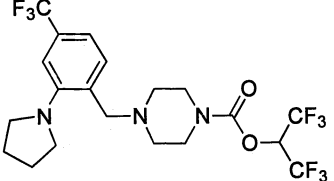
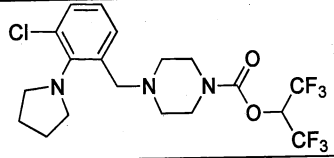
Bảng 3

9a	
9b	
9c	
9d	
9e	
9f	
9g	
9h	
9i	

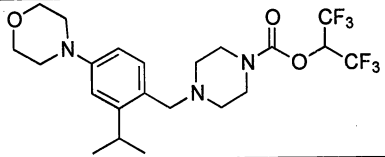
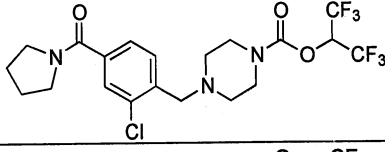
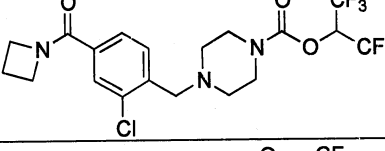
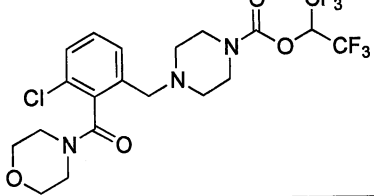
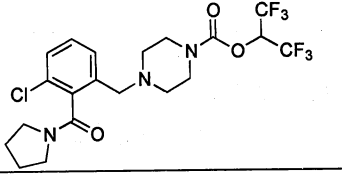
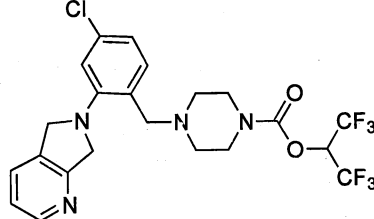
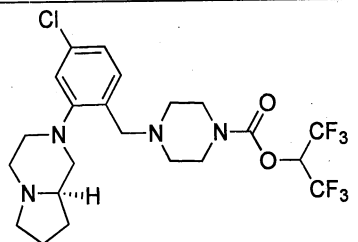
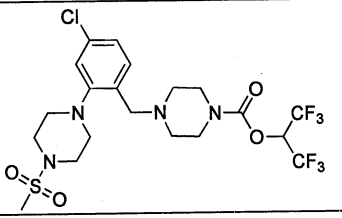
9j	
9k	
9l	
9m	
9n	
9o	
9p	
9q	
9r	

9s	
9t	
9u	
9v	
9w	
9x	
9y	
9z	
9aa	

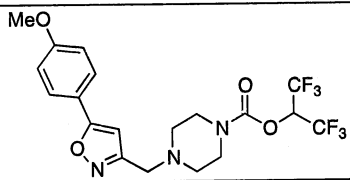
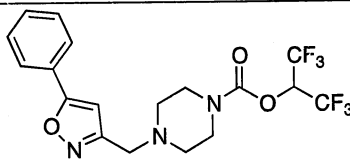
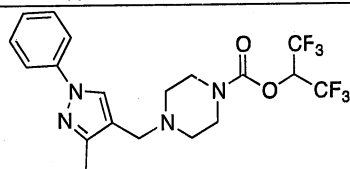
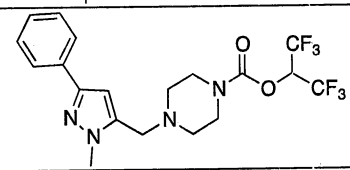
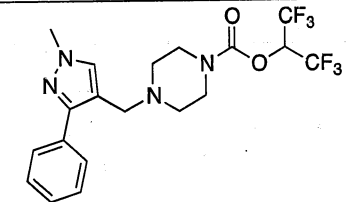
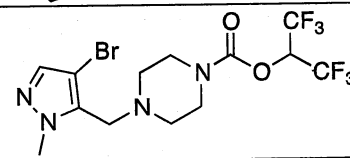
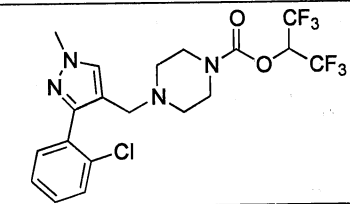
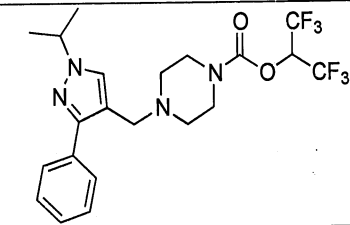
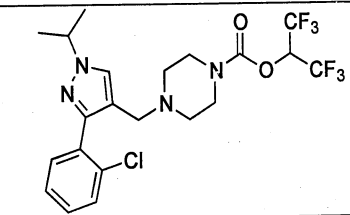
9ab	
9ac	
9ad	
9ae	
9af	
9ag	
9ah	

9ai	
9aj	
9ak	
9al	
9am	
9an	
9ao	
9ap	
9aq	
9ar	

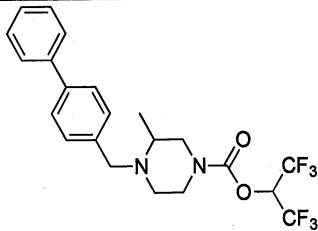
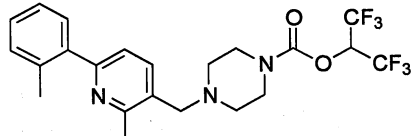
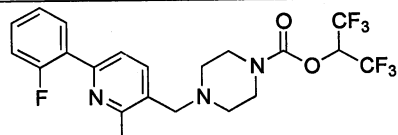
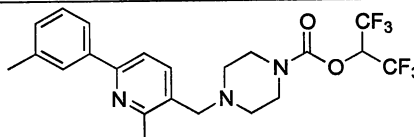
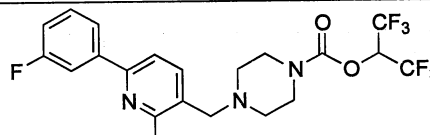
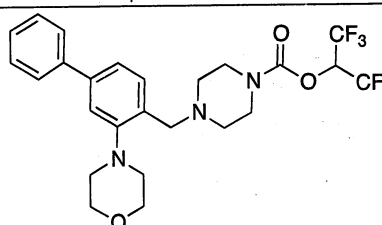
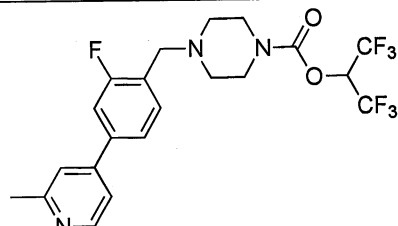
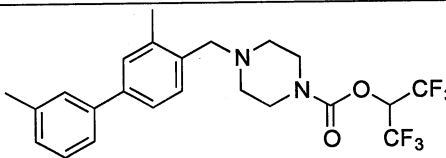
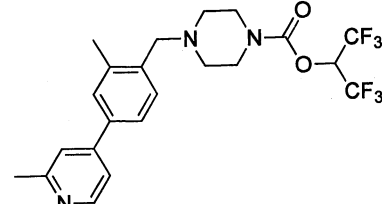
9as	
9at	
9au	
9av	
9aw	
9ax	
9ay	
9az	
9ba	
9bb	

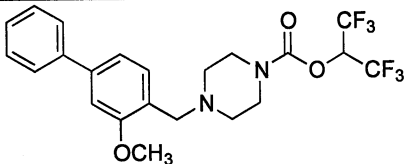
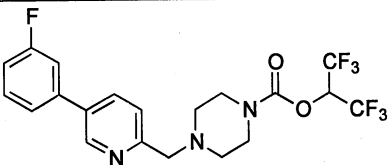
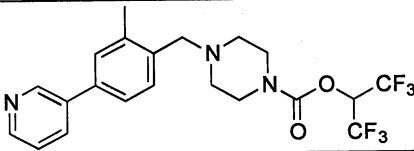
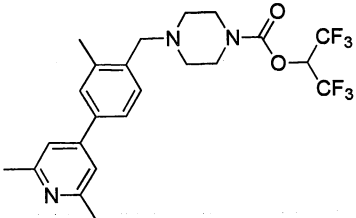
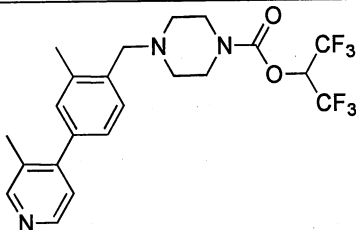
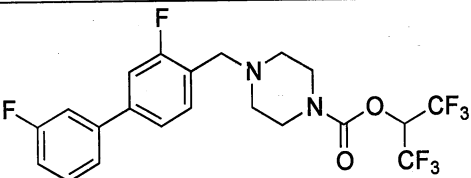
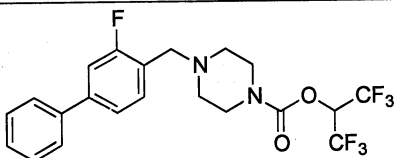
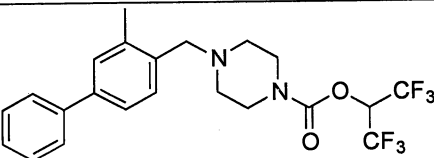
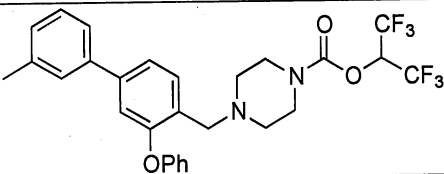
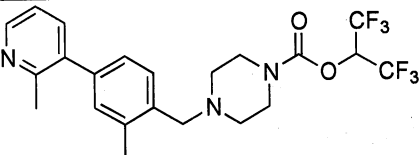
9bc	
9bd	
9be	
9bf	
9bg	
9bh	
9bi	
9bj	

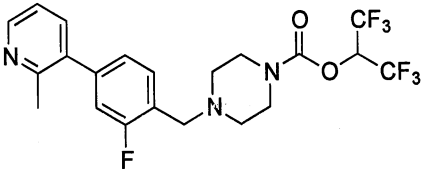
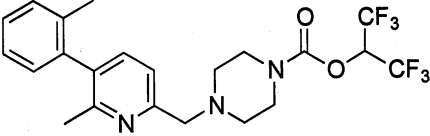
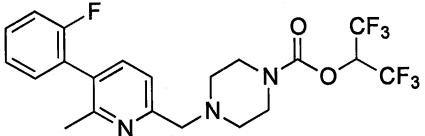
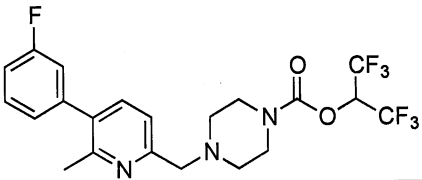
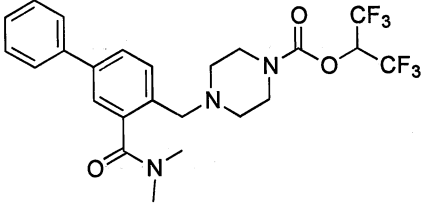
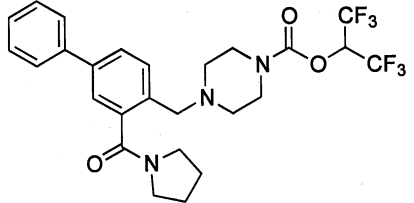
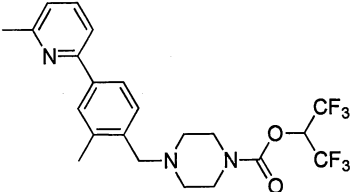
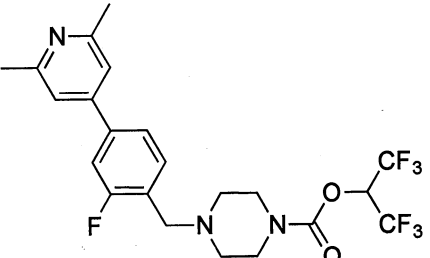
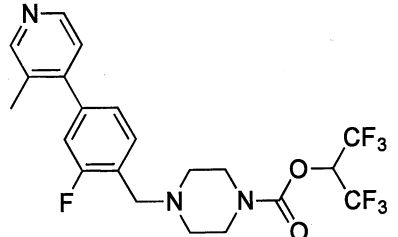
Bảng 4

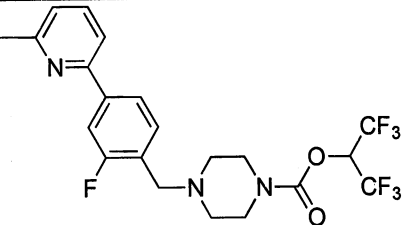
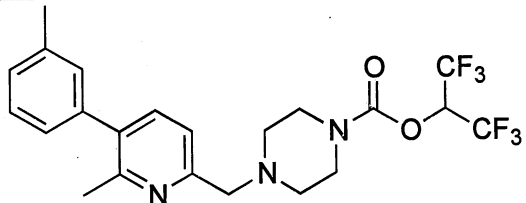
10a	
10b	
10c	
10d	
10e	
10f	
10g	
10h	
10i	

Bảng 5

11a	
11b	
11c	
11d	
11e	
11f	
11g	
11h	
11i	

11j	
11k	
11l	
11m	
11n	
11o	
11p	
11q	
11r	
11s	

11t	
11u	
11v	
11w	
11x	
11y	
11z	
11aa	
11ab	

11ac	
11ad	

II. Phương pháp

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất các phương pháp điều biến hoạt tính của MAGL và/hoặc ABHD6. Các phương pháp được đề xuất, ví dụ, bao gồm cho enzym nêu trên tiếp xúc với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng bằng một hoặc nhiều phương pháp đã đề cập ở trên là một trong các hợp chất chung, trung gian hoặc cụ thể được mô tả trong bản mô tả này, như hợp chất có công thức I. Khả năng của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để điều biến hoặc ức chế MAGL và/hoặc ABHD6 có thể được đánh giá bằng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và/hoặc được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, sáng chế đề xuất các hợp chất có tính chọn lọc để ức chế MAGL hoặc ABHD6, hoặc cả hai, so với sự ức chế các serin hydrolaza khác, ví dụ, FAAH, ví dụ, sự ức chế MAGL gấp 10, 100, 1000 lần hoặc nhiều hơn so với FAAH. Theo các phương án khác, các hợp chất được bộc lộ có thể chọn lọc hơn đối với sự ức chế MAGL so với ABHD6.

Cũng được đề xuất theo sáng chế là hợp chất được bộc lộ được sử dụng với lượng hữu hiệu trị liệu để điều trị và/hoặc ngăn ngừa ở người bệnh cần điều trị chứng rối loạn như một hoặc nhiều chứng rối loạn chuyển hóa, chứng béo phì, chứng đau mạn tính hoặc cấp tính (như hội chứng X), chứng nôn mửa hoặc chứng buồn nôn, chứng rối loạn ăn uống như chứng biếng ăn và/hoặc chứng háu ăn; chứng rối loạn mỡ máu, bệnh thần kinh như bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thần kinh do bệnh pellagra, bệnh thần kinh do rượu, bệnh thần kinh do bệnh Beriberi, hội chứng nóng bỏng bàn chân, chứng rối loạn thoái hóa thần kinh như chứng đa xơ cứng (xơ cứng rải rác), bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, chứng xơ cứng cột bên teo cơ, chứng động kinh, chứng rối loạn giấc ngủ, bệnh tim mạch, chứng tăng huyết áp, chứng rối loạn mỡ

máu, chứng vữa xơ động mạch, chứng loãng xương, bệnh viêm xương khớp, chứng nôn, bệnh động kinh, chứng rối loạn tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt và bệnh trầm cảm, bệnh tăng nhãn áp, chứng suy mòn, chứng mất ngủ, tổn thương não do chấn thương (chấn thương sọ não), tổn thương tủy sống, cơn động kinh, sự phơi nhiễm excitotoxin, chứng thiếu máu cục bộ, hội chứng suy mòn do AIDS, chứng thiếu máu cục bộ thận, bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư dạng khối u rắn như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư buồng trứng, sarcoma (bệnh ung thư mô liên kết), u hắc sắc tố, và/hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt); bệnh ung thư như u hắc sắc tố, khối u di căn, bệnh ung thư thận hoặc bệnh ung thư bàng quang, bệnh u não, bệnh ung thư dạ dày ruột (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết), bệnh bạch cầu hoặc bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh ung thư dạng tủy, bệnh ung thư dạng bạch huyết hoặc bệnh ung thư bạch cầu đơn nhân to), chứng rối loạn viêm (ví dụ, chứng viêm bàng quang), bao gồm chứng đau do viêm, và/hoặc chứng rối loạn tâm thần bao gồm chứng rối loạn lo âu (ví dụ, chứng rối loạn hoảng sợ, chứng rối loạn căng thẳng cấp tính, chứng rối loạn căng thẳng sau chấn thương, chứng rối loạn lo âu do chất gây ra, chứng rối loạn ám ảnh cưỡng bức, chứng sợ khoảng rộng, chứng ám ảnh chuyên biệt, chứng ám ảnh xã hội. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được bộc lộ để sử dụng để điều trị, cải thiện và/hoặc ngăn ngừa tổn thương do chứng thiếu máu cục bộ, ví dụ, chứng thiếu máu cục bộ gan hoặc sự tái tưới máu ở người bệnh cần điều trị. Ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất được bộc lộ để điều trị chứng đau mạn tính như chứng đau do viêm, chứng đau nội tạng, chứng đau sau phẫu thuật, chứng đau có liên quan đến chứng đau nửa đầu, bệnh viêm xương khớp, hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp, chứng đau lưng, chứng đau lưng dưới, chứng đau khớp, chứng đau bụng, chứng đau ngực, chứng đau đẻ, bệnh cơ xương, bệnh về da, bệnh đau răng, bệnh sốt, vết bỏng, cháy nắng, vết rạn nứt, vết rạn nứt có nọc độc, vết nhện cắn, nốt côn trùng đốt, chứng bàng quang thần kinh, viêm bàng quang kẽ, bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm mũi, chứng viêm da do tiếp xúc/chứng quá mẫn, bệnh ngứa, eczema, viêm hàu, viêm niêm mạc, viêm ruột non, hội chứng kích thích ruột, viêm túi mật, viêm tụy, hội chứng đau sau thủ thuật cắt bỏ vú, chứng đau kinh nguyệt, bệnh lạc nội mạc tử cung, chứng đau, chứng đau do tổn thương thể chất, chứng đau đầu, chứng đau đầu do xoang, chứng đau đầu do căng thẳng, hoặc chứng viêm màng nhện. Ví dụ, sáng chế đề xuất hợp chất đã được bộc lộ được sử dụng một lượng hữu hiệu trị liệu để điều trị chứng đau thần kinh (ví dụ, chứng

đau lưng dưới do thần kinh, hội chứng đau vùng phức hợp, chứng đau dây thần kinh sinh ba, chứng hỏa thống, bệnh thần kinh do độc tố, chứng loạn dưỡng phản xạ thần kinh giao cảm, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh thần kinh mạn tính do chất hóa trị liệu gây ra) ở người bệnh cần điều trị.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất đã được bộc lộ được sử dụng với lượng hữu hiệu để cải thiện chức năng nhận thức ở người bệnh bị hội chứng Down hoặc bị bệnh Alzheimer. Người bệnh bị hội chứng Down được lấy làm ví dụ có thể là bệnh nhân nhỏ tuổi (ví dụ, bệnh nhân có độ tuổi từ 0 đến 11 tuổi, từ 0 đến 18 tuổi, từ 0 đến 6 tuổi, hoặc ví dụ, từ 12 đến 18 tuổi), bệnh nhân lớn tuổi (ví dụ, 18 tuổi hoặc già hơn), hoặc ví dụ, bệnh nhân lớn tuổi ví dụ, từ 18 đến 40 tuổi, từ 20 đến 50 tuổi). Bệnh nhân này cũng có thể còn bị chứng suy giảm nhận thức nhẹ và/hoặc chứng mất trí, và/hoặc cơn động kinh có thể hoặc không thể do sự sản xuất prostaglandin và/hoặc beta dạng tinh bột. Ví dụ, người bệnh cũng có thể bị, hoặc có thể có một hoặc nhiều triệu chứng sau đây có liên quan đến chứng suy giảm nhận thức nhẹ ở giai đoạn sớm, giai đoạn trung gian hoặc giai đoạn muộn: mất ngôn ngữ, sự suy giảm các kỹ năng xã hội, sự giảm nhanh chóng các hoạt động sống hàng ngày, và có thể bao gồm hành vi loạn thần kinh. Sáng chế đề xuất, ví dụ, hợp chất đã được bộc lộ được sử dụng với lượng hữu hiệu trị liệu để điều trị cho người bệnh bị hội chứng Down hoặc bệnh Alzheimer với sự suy giảm nhận thức nhẹ. Các phương pháp đã được bộc lộ này có thể dẫn đến sự cải thiện về nhận thức, ví dụ, được đo bởi IQ hoặc the Arizona Cognitive Test Battery (ví dụ, được đo bằng loạt thử nghiệm liên quan đến nhận thức được thiết kế để sử dụng cho các cá nhân bị hội chứng Down). Ví dụ, người bệnh được điều trị bằng cách sử dụng phương pháp đã được bộc lộ có thể có ít nhất một trong số các dấu hiệu: trí nhớ tăng, trí nhớ được cải thiện hoặc khả năng nói được cải thiện. Theo một số phương án, các phương pháp đã được bộc lộ này có thể làm cho người bệnh có chất lượng cuộc sống tăng lên như được đo bởi mức biểu hiện bệnh thích nghi sau khi sử dụng như trên.

Theo các phương án khác, phương pháp đề xuất ít nhất một phần hợp chất bảo vệ thần kinh cho người bệnh bị hội chứng Down (như hợp chất đã được bộc lộ), có thể dẫn đến sự tấn công bị trì hoãn của bệnh thoái hóa tế bào thần kinh hoặc gần như có thể ngăn ngừa được bệnh thoái hóa tế bào thần kinh, được đề xuất. Việc sử dụng cho người bệnh có thể được bắt đầu trước sự tấn công mạnh mẽ của bệnh thoái hóa tế bào thần kinh

và/hoặc sự tấn công của hội chứng thoái hóa tế bào thần kinh. Được đề xuất theo sáng chế là hợp chất đã được bộc lộ được sử dụng để điều trị và/hoặc cải thiện sự suy giảm nhận thức, cải thiện thời gian và/hoặc chất lượng của giấc ngủ, và/hoặc điều trị PANDAS (chứng rối loạn tâm thần kinh tự miễn nhi khoa có liên quan đến bệnh nhiễm trùng do liên cầu khuẩn) ở người bệnh cần điều trị.

Theo các phương án nhất định, hợp chất đã được bộc lộ được sử dụng bằng một hoặc nhiều phương pháp đề cập ở trên là một hợp chất trong số các hợp chất chung, trung gian, hoặc hợp chất cụ thể được mô tả trong bản mô tả này, như hợp chất có công thức I.

Hợp chất đã được bộc lộ có thể được sử dụng cho đối tượng (động vật và người) cần điều trị bằng liệu dùng mà sẽ tạo ra hiệu quả dược học tối ưu. Sẽ cần phải nhận thấy rằng liệu dùng cần để sử dụng trong ứng dụng cụ thể bất kỳ sẽ thay đổi từ người bệnh này sang người bệnh khác, không chỉ với hợp chất hoặc chế phẩm cụ thể được lựa chọn, mà còn với đường dùng, bản chất của bệnh lý được điều trị, tuổi tác và bệnh lý của người bệnh, sự cấp thuốc đồng thời hoặc chế độ ăn uống đặc biệt tiếp theo của người bệnh, và các yếu tố khác mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng, với liệu dùng thích hợp cuối cùng theo sự chỉ định của bác sỹ điều trị. Hợp chất được đề xuất được bộc lộ trong bản mô tả này được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý và bệnh lâm sàng được lưu ý ở trên, có thể được sử dụng qua đường miệng, dưới da, khu trú, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xịt hít hoặc qua trực tràng trong các chế phẩm đơn vị liệu dùng chứa chất mang, tá dược và tá dược lỏng được dụng không độc thông thường. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm các kỹ thuật tiêm dưới da, trong tĩnh mạch hoặc trong cơ hoặc kỹ thuật truyền.

Cũng được đề xuất theo sáng chế là các liệu pháp kết hợp, ví dụ, sử dụng đồng thời hợp chất đã được bộc lộ và hoạt chất bổ sung, dưới dạng một phần của chế độ điều trị cụ thể được dùng để tạo ra tác dụng có lợi từ tác dụng đồng thời của các chất trị liệu này. Tác dụng có lợi của hỗn hợp gồm, nhưng không giới hạn ở, đồng tác dụng được động học hoặc dược lực học do sự kết hợp của các chất trị liệu. Việc sử dụng các chất trị liệu này trong hỗn hợp thường được tiến hành trong khoảng thời gian xác định (thường là tuần, tháng hoặc năm phụ thuộc vào hỗn hợp được lựa chọn). Liệu pháp kết hợp được dùng bao gồm việc sử dụng nhiều chất trị liệu theo cách tuần tự, tức là, trong

đó mỗi chất trị liệu được sử dụng ở thời điểm khác nhau, cũng như các chất trị liệu này, hoặc ít nhất hai trong số các chất trị liệu này, được sử dụng theo cách gần như đồng thời.

Việc sử dụng gần như đồng thời có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cho đối tượng sử dụng một chế phẩm hoặc hợp phần đơn, (ví dụ, viên nén hoặc viên nang có tỷ lệ cố định của mỗi chất trị liệu hoặc trong một, nhiều chế phẩm (ví dụ, viên nang) đối với mỗi chất trị liệu. Việc sử dụng gần như đồng thời hoặc tuần tự mỗi chất trị liệu có thể bị ảnh hưởng bởi đường dùng thích hợp bất kỳ gồm, nhưng không giới hạn ở, đường dùng qua đường miệng, đường trong tĩnh mạch, đường trong cơ, và sự hấp thụ trực tiếp qua các mô màng nhầy. Các chất trị liệu có thể được sử dụng qua cùng đường hoặc qua các đường khác nhau. Ví dụ, chất trị liệu thứ nhất của hỗn hợp có thể được sử dụng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch trong khi các chất trị liệu khác của hỗn hợp có thể được sử dụng qua đường miệng. Theo cách khác, ví dụ, tất cả các chất trị liệu có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc tất cả các chất trị liệu có thể được sử dụng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch.

Liệu pháp kết hợp cũng có thể bao gồm việc sử dụng chất trị liệu như được mô tả ở trên trong hỗn hợp khác với hoạt chất sinh học khác và liệu pháp không cần thuốc. Trong đó liệu pháp kết hợp còn bao gồm việc điều trị không cần thuốc, việc điều trị không cần thuốc có thể được thực hiện ở thời điểm thích hợp bất kỳ miễn là tác dụng có lợi từ tác dụng đồng thời của hỗn hợp các chất trị liệu và đạt được việc điều trị không cần thuốc. Ví dụ, trong trường hợp thích hợp, tác dụng có lợi vẫn đạt được khi việc điều trị không cần thuốc được loại bỏ tạm thời việc sử dụng chất trị liệu, có thể nhiều ngày hoặc thậm chí nhiều tuần.

Các thành phần của hỗn hợp có thể được sử dụng cho người bệnh đồng thời hoặc tuần tự. Sẽ cần phải nhận thấy rằng các thành phần có thể có trong chất mang được dùng tương tự và, do đó, được sử dụng đồng thời. Theo cách khác, hoạt chất có thể có trong chất mang được riêng rẽ, như, dạng liều dùng qua miệng thông thường, có thể được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự.

Ví dụ, để điều trị theo dự tính chứng đau hoặc các chỉ định được dự tính khác (ví dụ, hội chứng Alzheimer hoặc Down), hợp chất đã được bộc lộ có thể được sử dụng đồng thời với chất trị liệu khác để điều trị chứng đau như opioit, chất điều biến thụ thể cannabinoid (CB-1 hoặc CB-2), chất ức chế COX-2, axetaminophen, và/hoặc chất chống viêm không phải steroid. Chất trị liệu bổ sung, ví dụ, để điều trị chứng đau có thể được

sử dụng đồng thời bao gồm morphin, codein, hydromorphon, hydrocodon, oxymorphon, fentanyl, tramadol, và levorphanol.

Chất trị liệu được dự tính khác để sử dụng đồng thời bao gồm aspirin, naproxen, ibuprofen, salsalat, diflunisal, dexibuprofen, fenoprofen, ketoprofen, oxaprozin, loxoprofen, indomethacin, tolmetin, sulindac, etodolac, ketorolac, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, celecoxib, parecoxib, rimonabant, và/hoặc etoricoxic.

III. Dược phẩm

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được bào chế cùng với chất mang dược dụng. Cụ thể, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này được bào chế cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Các chế phẩm này bao gồm các chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng, đường trực tràng, khu trú, đường má, đường ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, dưới da, trong cơ, trong da, hoặc trong tĩnh mạch) qua trực tràng, qua âm đạo, hoặc qua bình phun sol khí, mặc dù dạng sử dụng thích hợp nhất trong trường hợp đã biết bất kỳ sẽ phụ thuộc vào mức độ và tính nghiêm trọng của bệnh lý được điều trị và phụ thuộc vào bản chất của hợp chất cụ thể được sử dụng. Ví dụ, chế phẩm được bộc lộ có thể được bào chế dưới dạng liều đơn vị, và/hoặc có thể được bào chế để sử dụng qua đường miệng hoặc đường dưới da.

Dược phẩm được lấy làm ví dụ có thể được sử dụng dưới dạng dược phẩm, ví dụ, dưới dạng rắn, bán rắn hoặc lỏng, bao gồm một hoặc nhiều hợp chất đã được bộc lộ, dưới dạng hoạt chất, trong hỗn hợp với chất mang hoặc tá dược vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp cho các ứng dụng bên ngoài, trong đường tiêu hóa hoặc ngoài đường tiêu hóa. Hoạt chất có thể được tạo hỗn hợp, ví dụ, với chất mang dược dụng, không độc thông thường trong các viên nén, viên kết, viên nang, thuốc đạn, dung dịch, nhũ tương, huyền phù, và dạng sử dụng thích hợp bất kỳ khác. Hoạt chất mục tiêu được chứa trong dược phẩm với lượng đủ để tạo ra tác dụng mong muốn đối với quá trình hoặc tình trạng bệnh.

Để điều chế các chế phẩm rắn như viên nén, hoạt chất chính có thể được trộn với chất mang dược, ví dụ, thành phần tạo viên nén thông thường như tinh bột ngô, lactoza, sucroza, sorbitol, bột talc, axit stearic, magie stearat, dicanxi phosphat hoặc chất gồm, và chất pha loãng dược khác, ví dụ, nước, để tạo ra chế phẩm được bào chế trước rắn

chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất đã được bộc lộ hoặc muối được dụng không độc của chúng. Khi đề cập đến các chế phẩm bào chế trước này dưới dạng đồng nhất, nên hiểu rằng hoạt chất được phân tán đều trong toàn bộ chế phẩm để chế phẩm có thể được chia nhỏ dễ dàng thành dạng liều dùng đơn vị hiệu quả bằng nhau như viên nén, viên tròn và viên nang.

Dưới dạng liều dùng rắn để sử dụng qua đường miệng (viên nang, viên nén, viên tròn, viên bao đường, bột, hạt nhỏ và dạng tương tự), chế phẩm được nêu ở đề mục được trộn với một hoặc nhiều chất mang được dụng, như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat, và/hoặc chất bất kỳ trong số các chất sau: (1) chất đệm hoặc chất độn, như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và/hoặc axit silixic; (2) chất kết dính, như, ví dụ, carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinyl pyrrolidon, sucroza và/hoặc chất keo; (3) chất làm ẩm, như glyxerol; (4) chất gây rã, như thạch trắng, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn bột, axit alginic, silicat đã biết, và natri cacbonat; (5) chất kìm hãm dung dịch, như parafin; (6) chất gia tăng sự hấp thụ, như hợp chất amoni bậc bốn; (7) chất làm ướt, như, ví dụ, rượu axetylic và glyxerol monostearat; (8) chất hấp thụ, như cao lanh và đất sét bentonit; (9) chất làm trơn, như bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng; và (10) chất nhuộm màu. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, chế phẩm cũng có thể chứa chất tạo đệm. Chế phẩm rắn thuộc loại tương tự cũng có thể được sử dụng dưới dạng chất độn trong các viên nang gelatin được độn cứng và mềm sử dụng các tá được này dưới dạng đường lactoza hoặc đường sữa, cũng như polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao và dạng tương tự.

Viên nén có thể được tạo ra bằng cách nén hoặc đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ gia. Viên được nén có thể được điều chế bằng cách sử dụng chất kết dính (ví dụ, gelatin hoặc hydroxypropylmetyl xenluloza), chất làm trơn, chất pha loãng, chất bảo quản, chất gây rã (ví dụ, natri glycolat tinh bột hoặc natri carboxymetyl xenluloza được liên kết ngang), chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén được đúc có thể được tạo ra bằng cách đúc trong máy thích hợp hỗn hợp của chế phẩm chủ đề được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng. Viên nén, và dạng liều dùng rắn khác, như viên bao đường, viên nang, viên tròn và hạt nhỏ, có thể tùy ý được phân liều hoặc

được điều chế bằng các lớp bao hoặc vỏ, như lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm.

Chế phẩm để hít hoặc thổi vào bao gồm dung dịch và huyền phù trong dung môi nước hoặc dung môi hữu cơ được dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Dạng liều dùng lỏng để sử dụng qua đường miệng bao gồm nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, sirô và cốm ngọt. Ngoài chế phẩm chủ đề, dạng liều dùng lỏng còn có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật, như, ví dụ, nước hoặc dung môi khác, chất hòa tan và chất nhũ hóa, như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu phôi, dầu ôliu, dầu thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurylic, polyetylen glycol và este của axit béo của sorbitan, xyclodextrin và hỗn hợp của chúng.

Huyền phù, ngoài chế phẩm chủ đề, còn có thể chứa chất tạo huyền phù như, ví dụ, rượu isostearylic được etoxy hóa, este của polyoxyetylen sorbitol và sorbitan, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, thạch trắng và tragacan, và hỗn hợp của chúng.

Các chế phẩm để sử dụng qua trực tràng hoặc âm đạo có thể có dưới dạng thuốc đạn, có thể được điều chế bằng cách trộn chế phẩm chủ đề với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang không kích ứng bao gồm, ví dụ, bơ cacao, polyetylen glycol, sáp thuốc đạn hoặc salixylat, và là chất rắn ở nhiệt độ trong phòng, nhưng là chất lỏng ở nhiệt độ cơ thể và, do đó, sẽ nóng chảy trong khoang cơ thể và giải phóng hoạt chất.

Dạng liều dùng để sử dụng qua da chế phẩm chủ đề bao gồm bột, thuốc xịt, thuốc mỡ, bột nhão, kem, thuốc rửa, gel, dung dịch, miếng dán và thuốc xông. Hoạt chất có thể được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang được dụng, và với chất bảo quản, dung dịch đệm, hoặc chất đẩy bất kỳ có thể cần đến.

Thuốc mỡ, bột nhão, kem và gel có thể chứa, ngoài chế phẩm chủ đề, tá dược, như chất béo từ động vật và thực vật, dầu, sáp, parafin, tinh bột, tragacan, dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silixic, bột talc và kẽm oxit, hoặc hỗn hợp của chúng.

Bột và thuốc xịt có thể chứa, ngoài chế phẩm chủ đề, tá dược như lactoza, bột talc, axit silixic, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit, hoặc hỗn hợp của các chất này. Thuốc xịt cũng có thể chứa thêm chất đẩy thông thường, như cloflohydrocacbon và hydrocacbon không được thể dễ bay hơi, như butan và propan.

Theo cách khác, chế phẩm và hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng bằng sol khí. Cách này có thể được tiến hành bằng cách điều chế sol khí trong nước, chế phẩm liposom hoặc các hạt rắn chứa hợp chất. Huyền phù không chứa nước (ví dụ, chất đẩy flocacbon) có thể được sử dụng. Máy xông khí dung siêu âm có thể được sử dụng do chúng giảm thiểu sự phơi nhiễm chất để dịch chuyển, có thể dẫn đến sự thoái biến các hợp chất chứa trong chế phẩm chủ đề. Thông thường, sol khí trong nước được tạo ra bằng cách bào chế dung dịch hoặc huyền phù nước chứa chế phẩm chủ đề với chất mang và chất ổn định được dụng thông thường. Chất mang và chất ổn định có thể thay đổi theo các yêu cầu của chế phẩm chủ đề cụ thể, nhưng thường gồm chất hoạt động bề mặt không ion (Tweens, Pluronic, hoặc polyetylen glycol), protein không độc giống albumin huyết thanh, este sorbitan, axit oleic, lecithin, axit amin như glyxin, dung dịch đệm, muối, đường hoặc rượu đường. Sol khí thường được điều chế từ dung dịch đẳng trương.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa chứa chế phẩm chủ đề kết hợp với một hoặc nhiều dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước đẳng trương vô trùng, chất phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương, hoặc bột vô trùng có thể được hoàn nguyên thành dung dịch hoặc chất phân tán có thể tiêm vô trùng ngay trước khi sử dụng, có thể chứa chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, chất tan tạo ra chế phẩm đẳng trương với máu của người tiếp nhận dự tính hoặc chất tạo huyền phù hoặc chất làm đặc.

Ví dụ về chất mang chứa nước và không chứa nước thích hợp có thể được sử dụng trong dược phẩm bao gồm nước, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và dạng tương tự), và hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật, như dầu ôliu, và este hữu cơ có thể tiêm, như etyl oleat và xyclodextrin. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng vật liệu phủ, như lecithin, bằng cách duy trì cỡ hạt cần thiết trong trường hợp chất phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

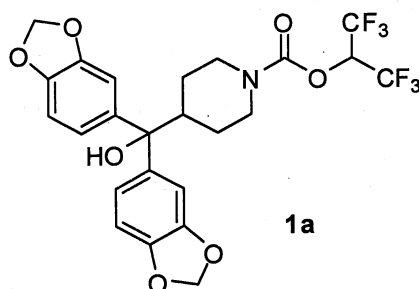
Ngoài ra được dự tính theo sáng chế là được phẩm tan trong ruột bao gồm hợp chất đã được bộc lộ và vật liệu tan trong ruột; và chất mang hoặc tá dược được dụng của nó. Vật liệu tan trong ruột dùng để chỉ polyme gần như không hòa tan trong môi trường axit của dạ dày, và phần lớn có thể hòa tan trong dịch ruột ở pH cụ thể. Ruột non là một phần của đường dạ dày - ruột (ruột) giữa dạ dày và ruột già, và bao gồm tá tràng, ruột chay, và ruột hồi. pH của tá tràng bằng khoảng 5,5, pH của ruột chay bằng khoảng 6,5 và pH của ruột hồi ở rìa bằng khoảng 7,5. Do đó, vật liệu tan trong ruột không thể hòa tan, ví dụ, cho đến khi pH bằng khoảng 5,0, bằng khoảng 5,2, bằng khoảng 5,4, bằng khoảng 5,6, bằng khoảng 5,8, bằng khoảng 6,0, bằng khoảng 6,2, bằng khoảng 6,4, bằng khoảng 6,6, bằng khoảng 6,8, bằng khoảng 7,0, bằng khoảng 7,2, bằng khoảng 7,4, bằng khoảng 7,6, bằng khoảng 7,8, bằng khoảng 8,0, bằng khoảng 8,2, bằng khoảng 8,4, bằng khoảng 8,6, bằng khoảng 8,8, bằng khoảng 9,0, bằng khoảng 9,2, bằng khoảng 9,4, bằng khoảng 9,6, bằng khoảng 9,8, hoặc bằng khoảng 10,0. Vật liệu tan trong ruột được lấy làm ví dụ gồm xenluloza axetat phtalat (cellulose acetate phthalate - CAP), hydroxypropyl metylxenluloza phtalat (HPMCP), polyvinyl axetat phtalat (polyvinyl acetate phthalate - PVAP), hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat (hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate - HPMCAS), xenluloza axetat trimelit, hydroxypropyl metylxenluloza succinat, xenluloza axetat succinat, xenluloza axetat hexahydrophthalat, xenluloza propionat phtalat, xenluloza axetat maleat, xenluloza axetat butyrat, xenluloza axetat propionat, copolyme của axit metylmetacrylic và metyl metacrylat, copolyme của metyl acrylat, metylmetacrylat và axit metacrylic, copolyme của metylvinyl ete và anhydrit maleic (Gantrez ES series), copolyme của etyl metacrylat-metylmetacrylat-clotrimetylmoni etyl acrylat, nhựa tự nhiên như zein, shelac và nhựa copan colophori, và các hệ phân tán trong ruột có bán trên thị trường khác nhau (ví dụ, EudragitL30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric, và Aquateric). Độ tan của mỗi vật liệu trong các vật liệu nêu trên đã được biết hoặc có thể xác định dễ dàng *in vitro*. Trên đây là danh mục vật liệu có thể có, nhưng một người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan với lợi ích của sáng chế sẽ nhận ra rằng nó không bao hàm và có các vật liệu tan trong ruột khác phù hợp với các mục đích của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

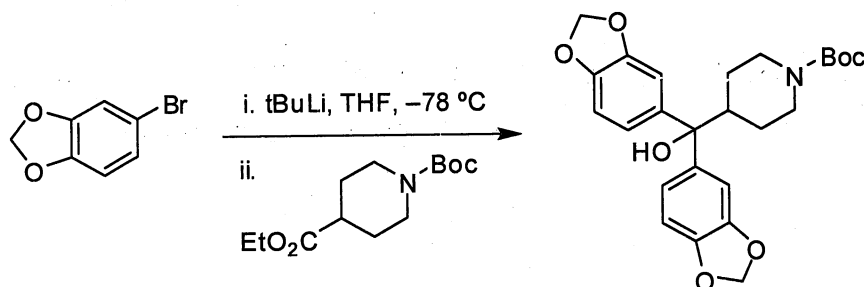
Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế theo nhiều cách trên cơ sở các chỉ dẫn trong bản mô tả này và các quy trình tổng hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong phần mô tả về các phương pháp tổng hợp được mô tả dưới đây, nên hiểu rằng tất cả các điều kiện phản ứng được đề xuất, bao gồm sự lựa chọn dung môi, môi trường khí phản ứng, nhiệt độ phản ứng, khoảng thời gian thử nghiệm và quy trình tinh chế, có thể được chọn là điều kiện tiêu chuẩn cho phản ứng đó, trừ khi có quy định khác. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ hiểu rằng số lượng nhóm chức có trên các phần khác nhau của phân tử cần phải tương thích với các chất phản ứng và phản ứng được đề xuất. Phân tử thể không tương thích với các điều kiện phản ứng sẽ là hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan, và các phương pháp khác do đó được chỉ ra. Nguyên liệu cho các ví dụ này là có bán trên thị trường hoặc được điều chế dễ dàng bằng các phương pháp chuẩn từ vật liệu đã biết.

Tất cả các hóa chất có bán trên thị trường thu được từ Aldrich, Acros, Fisher, Fluka, Maybridge hoặc dạng tương tự và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm, ngoại trừ dạng được lưu ý. Dung môi khô thu được, ví dụ, bằng cách chuyển qua cột nhôm oxit được hoạt hóa. Tất cả các phản ứng thường được tiến hành trong môi trường khí nitơ tro sử dụng dụng cụ thủy tinh dùng để nung lò trừ khi có quy định khác. Phương pháp tinh chế nhanh được tiến hành bằng cách sử dụng silicagel 60 có từ 230 đến 400 mắt lưới. Phổ NMR được tạo ra trên các thiết bị Varian 400 MHz Bruker 300, Bruker 400, Bruker 500 hoặc Bruker 600MHz hoặc thiết bị tương tự. Sự dịch chuyển hóa học thường được ghi lại theo ppm tương ứng với tetrametylsilan (TMS) có độ bội được đưa ra dưới dạng s (vạch đơn), bs (vạch đơn rộng), d (vạch đôi), t (vạch ba), dt (hai vạch ba), q (vạch bốn), qd (vạch bốn của vạch đôi), hept (vạch bảy), m (nhiều vạch).

Ví dụ 1: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat (1a)

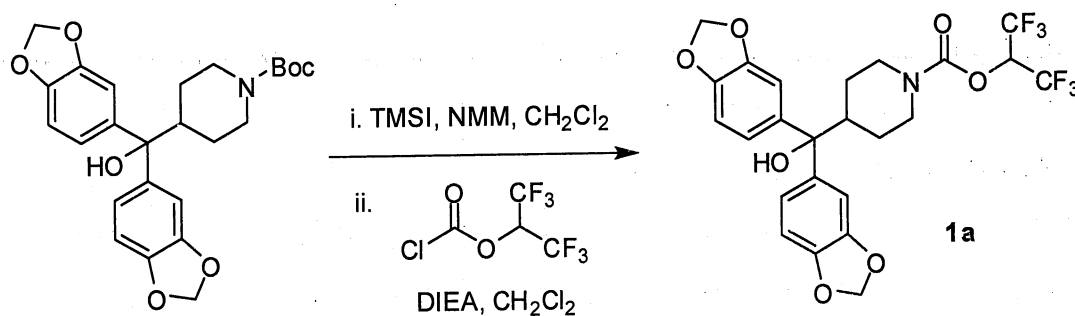


Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(dibenzo[d][1,3]dioxol-5-yl(hydroxy)methyl)-piperidin-1-carboxylat



Bổ sung *tert*-butyllithi (10,5mL, 17,9mmol, 1,7M trong pentan) vào dung dịch khuấy chứa 5-bromobenzo-1,3-dioxol (1,77g, 8,8mmol) trong THF khô (10mL) ở nhiệt độ -78°C dưới N_2 . Sau thời gian 2 giờ, hợp chất 1-*tert*-butyl 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (1,13g, 4,4mmol) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (30mL) và lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc ($3 \times 30\text{mL}$). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (từ 10 đến 30% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3g, 73%): ^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 6,93 – 6,89 (m, 4H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,91 (s, 4H), 4,14 (bs, 2H), 2,74 – 2,63 (m, 2H), 2,41 – 2,34 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,32 – 1,23 (m, 2H).

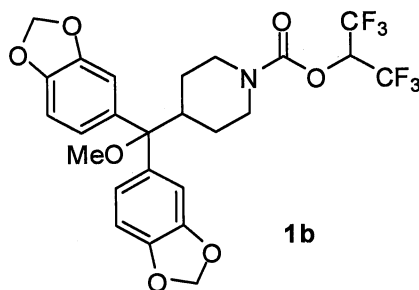
Bước 2: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (1a)



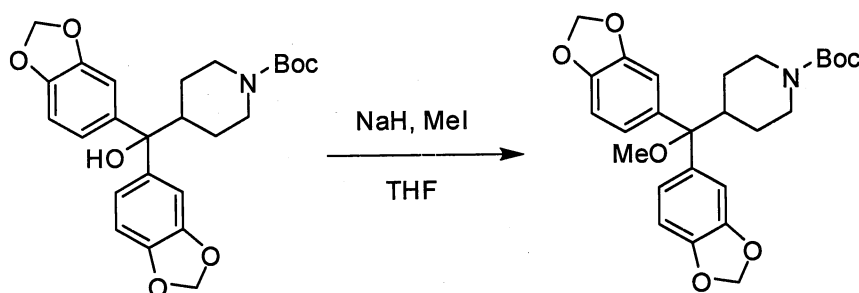
Bổ sung *N*-metylmorpholin (82 μ L, 0,75mmol) và iodotrimetylsilan (120mg, 0,60mmol) vào dung dịch chứa hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(benzo[*d*][1,3]-dioxol-5-yl)(hydroxy)-metyl)piperidin-1-carboxylat (0,15mmol) trong CH₂Cl₂ khô (8mL). Sau khi tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu được chỉ ra bởi TLC, hỗn hợp được rót lên trên dung dịch NaHCO₃ bão hòa và sản phẩm được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra amin bậc hai thô, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung hexafloisopropanol (10 μ L, 0,095mmol) vào dung dịch khuấy chứa triphosgen (8,2mg, 0,028mmol) trong CH₂Cl₂ (0,5mL) sau đó bằng hợp chất *N,N*-diisopropyletylamin (30 μ L, 0,18mmol). Sau thời gian 2 giờ, amin bậc hai (0,095mmol) được bổ sung dưới dạng dung dịch trong CH₂Cl₂ (1mL) và được khuấy trong thời gian 2 giờ nữa. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ (EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 6,91-6,89 (m, 4H), 6,76-6,74 (m, 2H), 5,93 (s, 4H), 5,72 (m, *J* = 6,3, 1H), 4,19 (t, *J* = 15,1, 2H), 2,89 (q, *J* = 14,7, 2H), 2,44 (tt, *J* = 11,8, 3,0, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 2H); ¹³C NMR 150 MHz (CDCl₃) δ 151,4, 147,97, 147,94, 146,5, 139,62, 139,58, 121,8, 119,9, 118,89, 118,85, 108,08, 108,07, 106,78, 106,73, 101,3, 79,4, 68,4, 68,1, 67,9, 67,7, 45,4, 44,8, 44,3, 26,7, 26,3; HRMS (ESI+) *m/z* được tính với [M+Na]⁺ C₂₄H₂₁F₆NO₇: 572,1114, 572,1111 được tìm thấy.

Ví dụ 2: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)(metoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (1b)



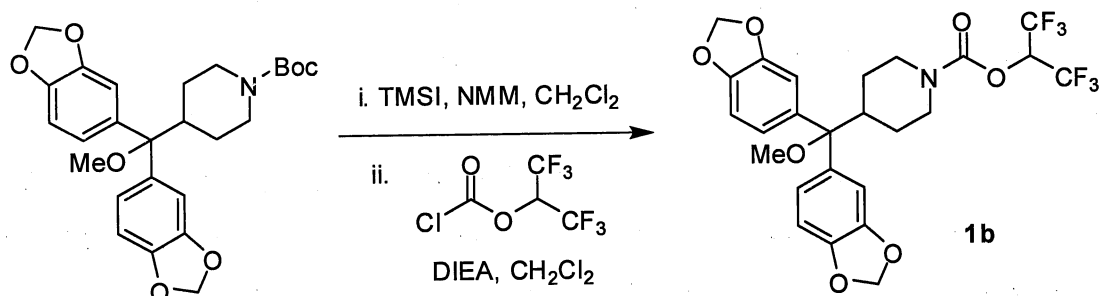
Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(dibenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)(metoxy)metyl)-piperidin-1-carboxylat



Bổ sung hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (100mg, 0,22mmol) vào huyền phù chứa NaH (88mg, 2,2mmol, 60% trong dầu khoáng) trong THF khô (5,0mL). Sau thời gian 30 phút, iodometan (468mg, 143mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ nữa. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa (30mL) và được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ (20% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)(methoxy)methyl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu nhớt trong (94mg, 91%): ¹H NMR 600 MHz (CDCl₃) δ 6,79 – 6,74 (m, 6H), 5,96 – 5,95 (m, 4H), 4,08 (bs, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,76 – 2,65 (m, 2H), 2,48 – 2,43 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 13,2 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 0,94 – 0,81 (m, 2H).

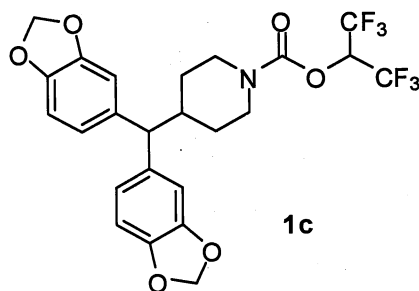
Bước 2: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-

(bis(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)(methoxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (**1b**)

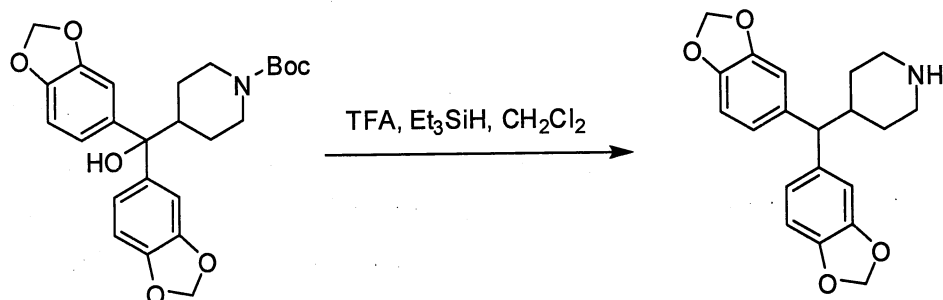


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)(methoxy)methyl)piperidin-1-carboxylat theo quy trình đại diện trong Ví dụ 1, bước 2: ¹H NMR 500 MHz (CDCl₃) δ 6,88-6,84 (m, 6H), 6,06 (s, 4H), 5,79-5,71 (m, 1H), 4,22 (t, *J* = 15,2 Hz, 2H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,95 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,10-0,93 (m, 2H); HRMS (ESI+) *m/z* được tính với [M+H]⁺C₂₅H₂₄F₆NO₇: 564,1457, 564,1460 được tìm thấy.

Ví dụ 3: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (1c)

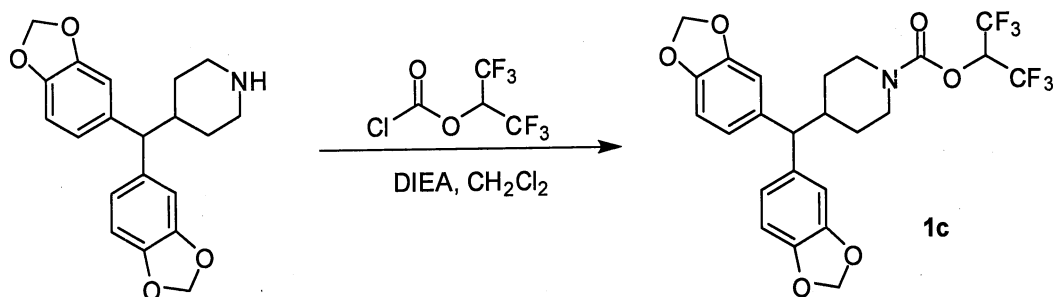


Bước 1: Điều chế hợp chất dibenzo[d][1,3]dioxol-5-yl(piperidin-4-yl)metanol



Bổ sung Et_3SiH (0,50mmol) vào dung dịch khuấy chứa amin được bảo vệ bởi *N*-Boc (0,050mmol) trong CH_2Cl_2 (1mL). Sau thời gian 1 phút, axit trifloaxetic (1mL) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới dòng N_2 tạo ra sản phẩm thô, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

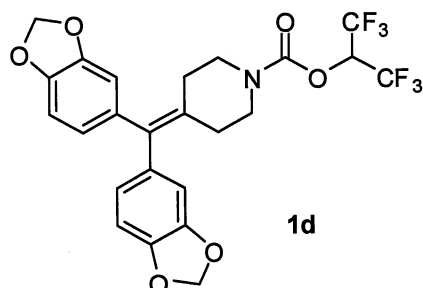
Bước 2: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (1c)



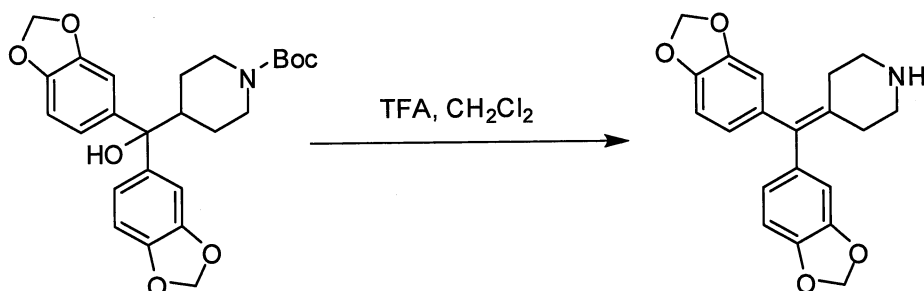
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ amin thô theo quy trình đại diện trong Ví dụ 1, Bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 6,72 (m, 6H), 5,91 (s, 4H), 5,75 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,13

(m, 2H); HRMS m/z được tính với $[M+H]^+C_{24}H_{21}F_6NO_6$: 534,1346, 534,1341 được tìm thấy.

Ví dụ 4: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metylen)piperidin-1-carboxylat (1d)

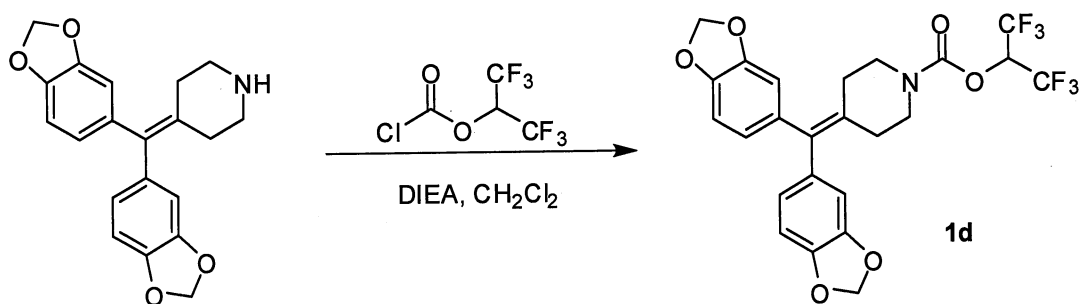


Bước 1: Điều chế hợp chất dibenzo[d][1,3]dioxol-5-yl(piperidin-4-yl)metanol



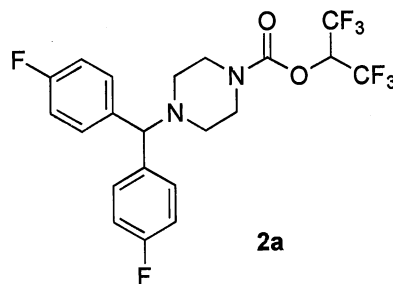
Bổ sung axit trifloaxetic (1mL) vào dung dịch khuấy chứa amin được bảo vệ bởi *N*-Boc (50mg, 0,11mmol) trong CH_2Cl_2 (3mL). Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới dòng N_2 để tạo ra sản phẩm thô, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metylen)piperidin-1-carboxylat (1d)



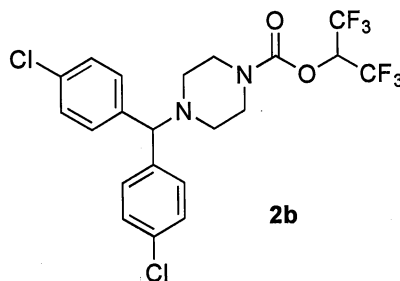
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ amin thô theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, Bước 2: ^1H NMR 600 MHz (CDCl_3) δ 6,74 (dd, $J = 7,9, 5,4$ Hz, 2H), 6,58-6,53 (m, 4H), 5,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 4H), 5,76 (dt, $J = 12,3, 6,1$ Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 4H), 2,40 (dt, $J = 18,1, 5,8$ Hz, 4H); HRMS m/z được tính cho $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_6$: 532,1195, 532,1192 được tìm thấy.

Ví dụ 5: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazin-1-carboxylat (2a)



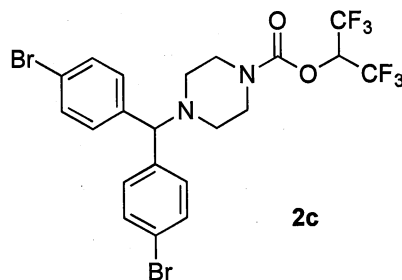
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazin có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, Bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,33 (m, 4H), 6,98 (m, 4H), 5,72 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_8\text{N}_2\text{O}_2$: 483,1313, 483,1315 được tìm thấy.

Ví dụ 6: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(bis(4-chlorophenyl)methyl)piperazin-1-carboxylat (2b)

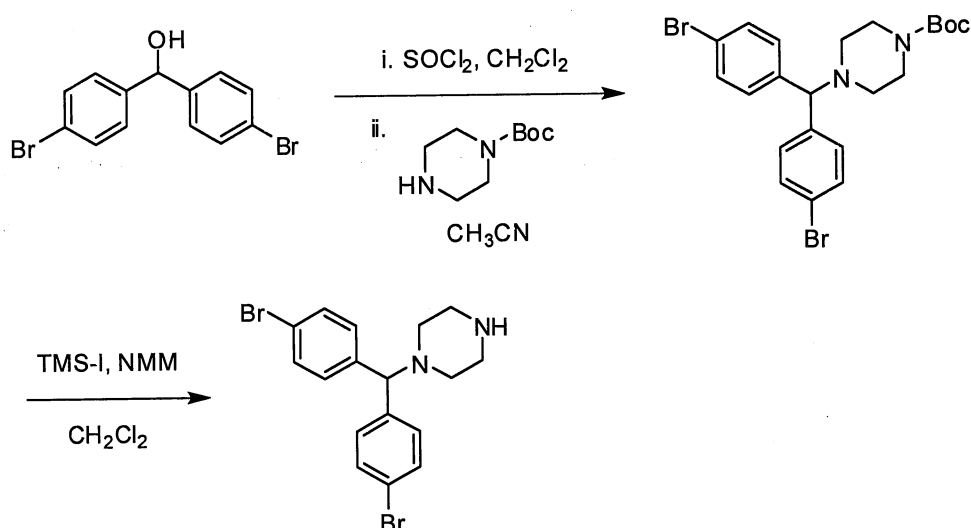


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ 1-(bis(4-chlorophenyl)methyl)piperazin có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong Ví dụ 1, Bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,29 (m, 8H), 5,72 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,38 (m, 4H); HRMS m/z được tính cho $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 515,0722, 515,0725 được tìm thấy.

Ví dụ 7: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(bis(4-bromophenyl)metyl)-piperazin-1-carboxylat (2c)



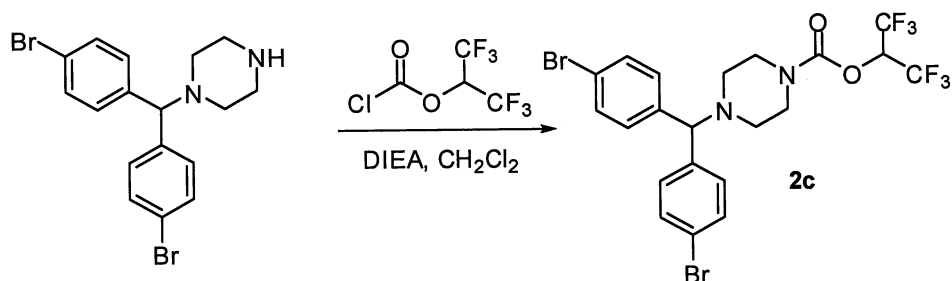
Bước 1-2: Điều chế hợp chất 1-(bis(4-bromophenyl)metyl)piperazin



Bổ sung thionyl clorua (40 μ L, 0,60mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất bis(4-bromophenyl)metanol (0,060mmol) trong CH₂Cl₂ (0,3mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bay hơi đến khô dưới dòng N₂ và sản phẩm thô được hòa tan lại trong axetonitril (1,0mL). 1-Boc-piperazin (22,3mg, 0,12mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được hòa tan lại trong CH₂Cl₂ và được chuyển qua miếng đệm ngăn chứa SiO₂, tạo ra hợp chất 1-Boc-4-diphenylmetylpiperazin.

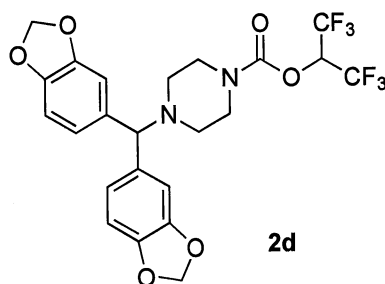
Diphenylemetyl-piperazin được bảo vệ được xử lý bằng TMSI theo quy trình chuẩn đại diện để khử bảo vệ Boc như được mô tả ở trên trong ví dụ 1, bước 2.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(bis(4-bromophenyl))-piperazin-1-carboxylat (2c)

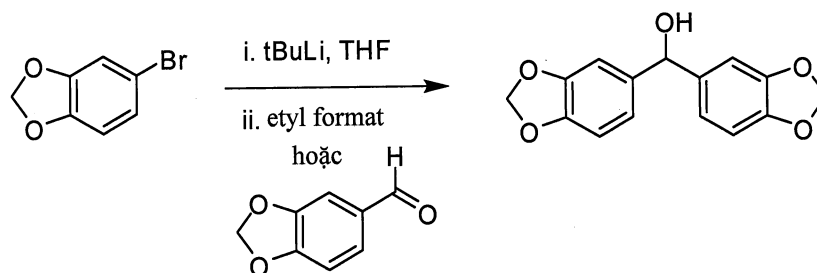


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 5,72 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,38 (m, 4H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 602,9712, 602,9720 được tìm thấy.

Ví dụ 8: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (2d)



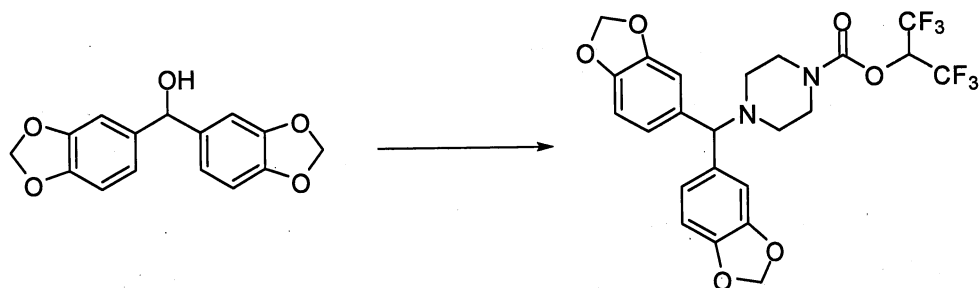
Bước 1: Điều chế hợp chất dibenzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetanol



Bổ sung bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất 5-bromobenzo-1,3-dioxol (1,5mmol) trong THF (3mL) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất *tert*-butyllithi (1,8mL, 3,1mmol, 1,7M trong pentan) ở nhiệt độ -78°C . Sau thời gian 30 phút, hợp chất benzo-1,3-dioxol-5-carbaldehyt (1,5mmol) hoặc ethyl format (0,5mmol) trong THF (1mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 4 giờ nữa. Phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc (3 lần). Lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất

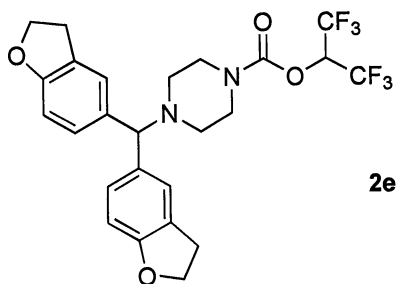
giảm. Quy trình tinh chế dầu thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (20% EtOAc/hexan) tạo ra sản phẩm diphenyl metanol.

Bước 2-4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(benzo[d][1,3]-dioxol-5-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (2d)



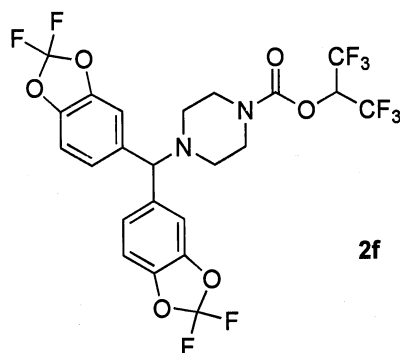
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 7: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 6,90 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,91 (s, 4H), 5,73 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,53 (m, 4H), 2,39 (m, 4H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6$: 535,1298, 535,1316 được tìm thấy.

Ví dụ 9: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (2e)



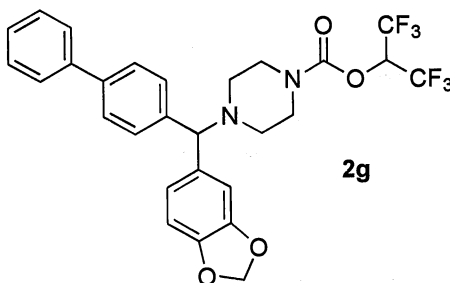
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 5-bromo-2,3-dihydrobenzofuran và ethyl format theo quy trình đại diện trong ví dụ 8: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,19 (s, 2H), 7,11 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,72 (7, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,52 (t, $J = 8,7$ Hz, 4H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,52 (d, $J = 4,2$ Hz, 4H), 3,16 (t, $J = 8,7$ Hz, 4H), 2,39 (ddd, $J = 9,8, 9,8, 5,1$ Hz, 4H).

Ví dụ 10: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(2,2-diflobenzo[d][1,3]-dioxol-5-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (2f)

**2f**

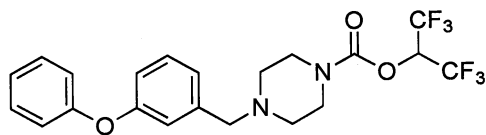
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 5-bromo-2,2-diflobenzo-[d][1,3]dioxol và etyl format theo quy trình đại diện trong ví dụ 8: ^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 7,13 (s, 2H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,72 (7, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,57 (d, $J = 3,8$ Hz, 4H), 2,41 (d, $J = 17,2$ Hz, 4H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$: 607,0921, 607,0923 được tìm thấy.

Ví dụ 11: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluopropan-2-yl 4-([1,1'-biphenyl]-4-yl(benzo[d][1,3]-dioxol-5-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (2g)

**2g**

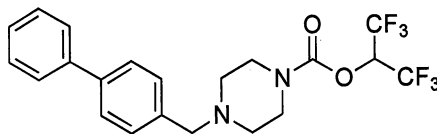
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 5-bromobenzo-1,3-dioxol và 4-phenylbenzaldehyt theo quy trình đại diện trong ví dụ 8: ^1H - 400 MHz (CDCl_3) δ 7,55-7,50 (m, 4H), 7,42 (m, 4H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,91 (dd, $J = 8,8, 1,4$ Hz, 2H), 5,73 (7, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,60-3,54 (m, 4H), 2,44 (ddd, $J = 14,7, 4,8, 4,8$ Hz, 4H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$: 567,1713, 567,1712 được tìm thấy.

Ví dụ 12: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluopropan-2-yl 4-(3-phenoxybenzyl)piperazin-1-carboxylat (3a)

**3a**

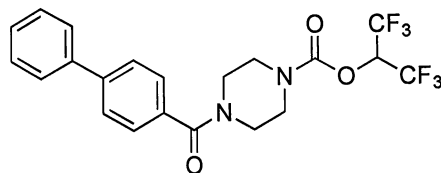
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 1-(3-phenoxybenzyl)piperazin có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, Bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,32 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (m, 4H), 6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 3,52 (m, 6H), 2,45 (m, 4H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 463,1451, 463,1453 được tìm thấy.

Ví dụ 13: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-([1,1'-biphenyl]-4-ylmetyl)-piperazin-1-carboxylat (3b)

**3b**

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 1-([1,1'-biphenyl]-4-ylmetyl)piperazin có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, Bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,57 (m, 4H), 7,41 (m, 5H), 5,75 (m, 1H), 3,57 (m, 6H), 2,50 (m, 4H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 447,1502, 447,1499 được tìm thấy.

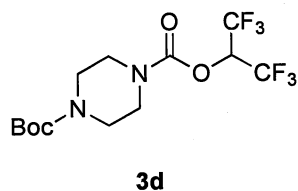
Ví dụ 14: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-([1,1'-biphenyl]-4-cacbonyl)-piperazin-1-carboxylat (3c)

**3c**

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất [1,1'-biphenyl]-4-yl(piperazin-1-yl)methanon có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, Bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,65(d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H),

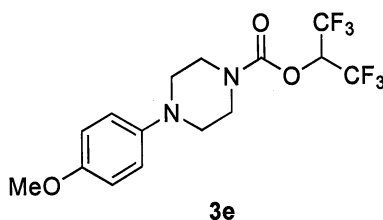
7,47 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,69 (m, 8H); HRMS m/z được tính với $[M+H]^+$ $C_{21}H_{18}F_6N_2O_3$: 461,1294, 461,1290 được tìm thấy.

Ví dụ 15: Hợp chất 1-*tert*-butyl 4-(1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl) piperazin-1,4-dicarboxylat (3d)



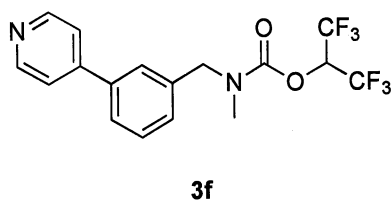
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ 1-Boc- piperazin được bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, Bước 2: 1H NMR 400 MHz ($CDCl_3$) δ 5,75 (m, 1H), 3,49 (m, 8H), 1,47 (s, 9H); HRMS m/z được tính với $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{18}F_6N_2O_4$, 403,1063; 403,1066 được tìm thấy.

Ví dụ 16: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-metoxiphenyl)--1-carboxylat (3e)



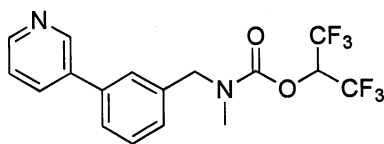
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 1-(4-metoxiphenyl)piperazin có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, Bước 2: 1H NMR 400 MHz ($CDCl_3$) δ 6,89 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 3,06 (m, 4H); HRMS m/z được tính với $[M+H]^+$ $C_{15}H_{16}F_6N_2O_3$: 387,1138, 387,1143 được tìm thấy.

Ví dụ 17: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl metyl(3-(pyridin-4-yl)benzyl)-carbammat (3f)



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất *N*-metyl-1-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)metanamin có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, Bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,59 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 5,84 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 393,1032, 393,1034 được tìm thấy.

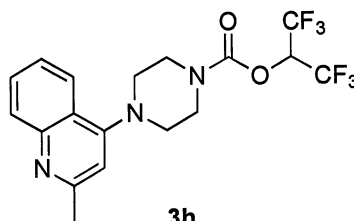
Ví dụ 18: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl metyl(3-(pyridin-3-yl)benzyl)-carbammat (3g)



3g

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất *N*-metyl-1-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)metanamin có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, Bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,85 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 393,1032, 393,1026 được tìm thấy.

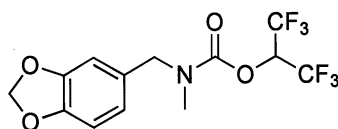
Ví dụ 19: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-metylquinolin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (3h)



3h

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 2-metyl-4-(piperazin-1-yl)quinolin có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, Bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,86 (m, 6H), 3,23 (m, 2H), 2,69 (s, 3H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$: 422,1298, 422,1292 được tìm thấy.

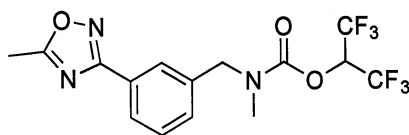
Ví dụ 20: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)-(metyl)carbammat (3i)



3i

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-*N*-metylmetyanamin có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 6,77 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,41 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NO}_4$: 360,0665, 360,0671 được tìm thấy.

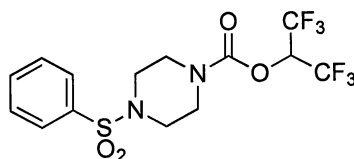
Ví dụ 21: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl methyl(3-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl)carbamát (3j)



3j

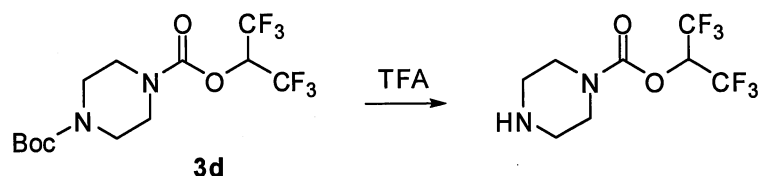
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất *N*-metyl-1-(3-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)metyanamin có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,02 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$: 398,0926, 398,0929 được tìm thấy.

Ví dụ 22: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (4a)



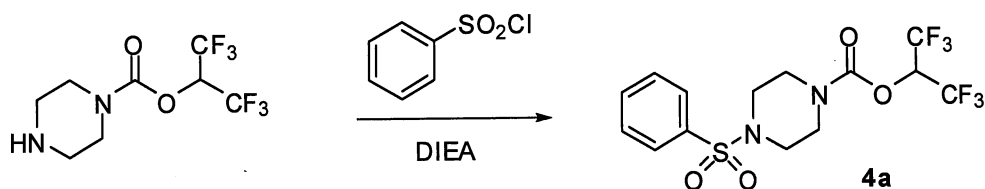
4a

Bước 1: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl piperazin-1-carboxylat



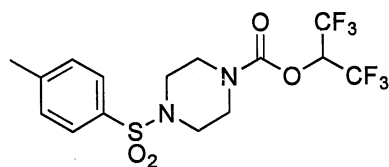
Bổ sung axit trifloaxetic (63mg, 1,54mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1-*tert*-butyl 4-(1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl) piperazin-1,4-dicarboxylat (**3d**) (42mg, 0,11mmol) trong CH₂Cl₂ (3,0mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và cô để tạo ra amin được khử bảo vệ thô, được sử dụng trong các phản ứng sau đó mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(phenylsulfonyl)-piperazin-1-carboxylat (4a**)**



Amin thô được hòa tan lại trong CH₂Cl₂ (3,0mL) và bổ sung benzensulfonyl clorua (21mg, 0,12mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,058mL, 0,33mmol) vào dung dịch này. Sau khi khuấy trong thời gian 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (10% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (38mg, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,06 (m, 4H); HRMS *m/z* được tính với [M+H]⁺ C₁₄H₁₄F₆N₂O₄S: 421,065, 421,0653 được tìm thấy.

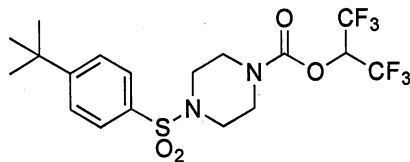
Ví dụ 23: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-tosylpiperazin-1-carboxylat (4b**)**



4b

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-*tert*-butyl 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl) piperazin-1,4-dicarboxylat (3d) và hợp chất 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua theo quy trình đại diện trong ví dụ 22: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,66 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,45 (s, 3H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 435,0808, 435,0815 được tìm thấy.

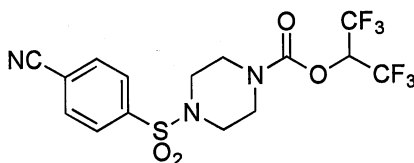
Ví dụ 24: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-((4-(*tert*-butyl)phenyl)sulfonyl)-piperazin-1-carboxylat (4c)



4c

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-*tert*-butyl 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl) piperazin-1,4-dicarboxylat (3d) và hợp chất 4-(*tert*-butyl)benzen-1-sulfonyl clorua theo quy trình đại diện trong ví dụ 22: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,67(d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,68 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 1,35 (s, 9H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 477,1277, 477,1285 được tìm thấy.

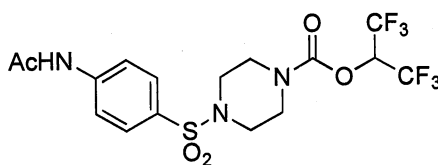
Ví dụ 25: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-((4-xyanophenyl)sulfonyl)-piperazin-1-carboxylat (4d)



4d

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-*tert*-butyl 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl) piperazin-1,4-dicarboxylat (3d) và hợp chất 4-xyanobenzen-1-sulfonyl clorua theo quy trình đại diện trong ví dụ 22: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,88 (m, 4H), 5,67 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,11 (m, 4H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 446,0604, 446,0608 được tìm thấy.

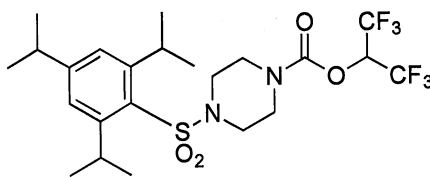
Ví dụ 26: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-((4-axetamidophenyl)sulfonyl)-piperazin-1-carboxylat (4e)



4e

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-*tert*-butyl 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl) piperazin-1,4-dicarboxylat (3d) và hợp chất 4-axetamidobenzen-1-sulfonyl clorua theo quy trình đại diện trong ví dụ 22: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,71 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 5,67 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,23 (s, 3H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 478,0866, 478,0868 được tìm thấy.

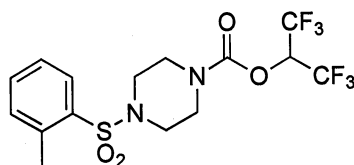
Ví dụ 27: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-((2,4,6-triisopropylphenyl)sulfonyl)piperazin-1-carboxylat (4f)



4f

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-*tert*-butyl 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl) piperazin-1,4-dicarboxylat (3d) và hợp chất 4,6-triisopropylbenzen-1-sulfonyl clorua theo quy trình đại diện trong ví dụ 22: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 18H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 547,206, 547,2064 được tìm thấy.

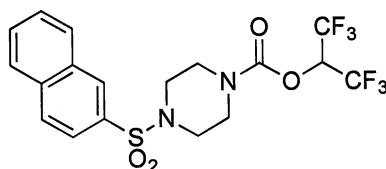
Ví dụ 28: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(o-tolylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (4g)



4g

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-*tert*-butyl 4-(1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl) piperazin-1,4-dicarboxylat (3d) và hợp chất 2-metylbenzen-1-sulfonyl clorua theo quy trình đại diện trong ví dụ 22: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 5,70 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,45 (s, 3H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 435,0808, 435,0813 được tìm thấy.

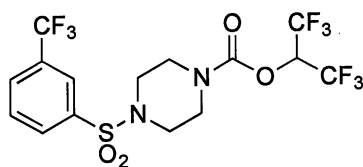
Ví dụ 29: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(naphthalen-2-ylsulfonyl)piperazin-1-carboxylat (4h)



4h

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-*tert*-butyl 4-(1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl) piperazin-1,4-dicarboxylat (3d) và naphthalen-2-sulfonyl clorua theo quy trình đại diện trong ví dụ 22: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,69 (m, 3H), 5,64 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,13 (m, 4H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 471,0808, 471,0806 được tìm thấy.

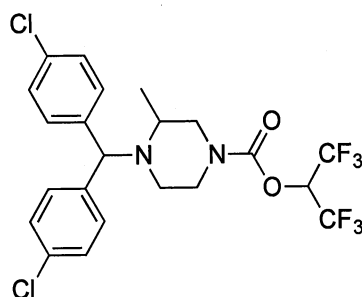
Ví dụ 30: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-((3-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)piperazin-1-carboxylat (4i)



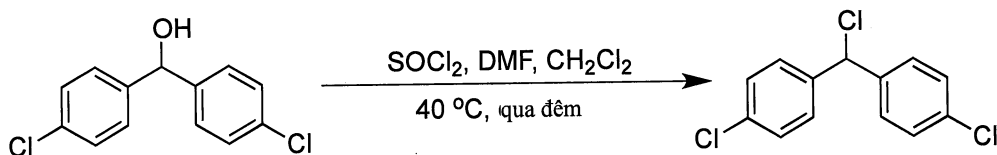
4i

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-*tert*-butyl 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl) piperazin-1,4-dicarboxylat (3d) và hợp chất 3-(triflometyl)-benzen-1-sulfonyl clorua theo quy trình đại diện trong ví dụ 22: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,73 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,66 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,10 (m, 4H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 489,0525, 489,0520 được tìm thấy.

Ví dụ 31: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[bis(4-clophenyl)metyl]-3-metylpiperazin-1-carboxylat (2h)

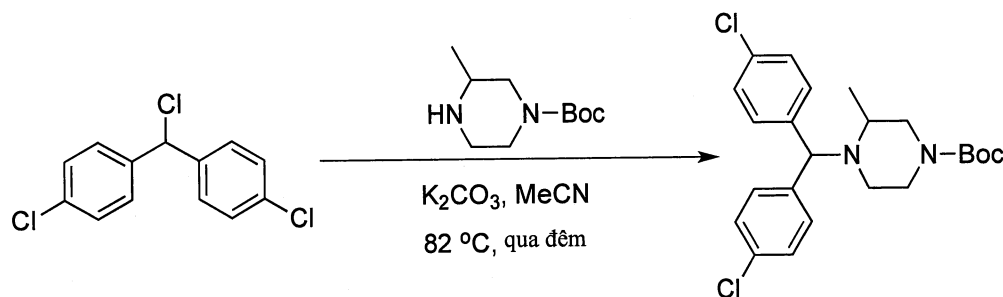


Bước 1: Điều chế hợp chất 1-clo-4-[clo(4-clophenyl)metyl]benzen



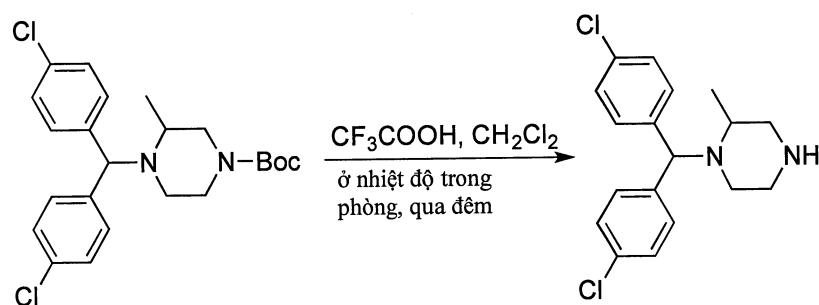
Bình đáy tròn 3 cổ 1000mL được nạp hợp chất bis(4-clophenyl)metanol (49,6g, 196mmol, 1,00 đương lượng), N,N-dimetylformamit (5mL), diclometan (100mL). Thionyl clorua lỏng (93,3g, 790mmol, 4,00 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 40°C trong bồn dầu. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/5) tạo ra 47,8g (hiệu suất 88%) hợp chất 1-clo-4-[clo(4-clophenyl)metyl]benzen dưới dạng chất rắn màu xám. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,30-7,39 (m, 8H), 6,07 (s, 1H). GCMS (EI, m/z): 270 $[\text{M}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-[bis(4-clophenyl)metyl]-3-metylpiperazin-1-carboxylat



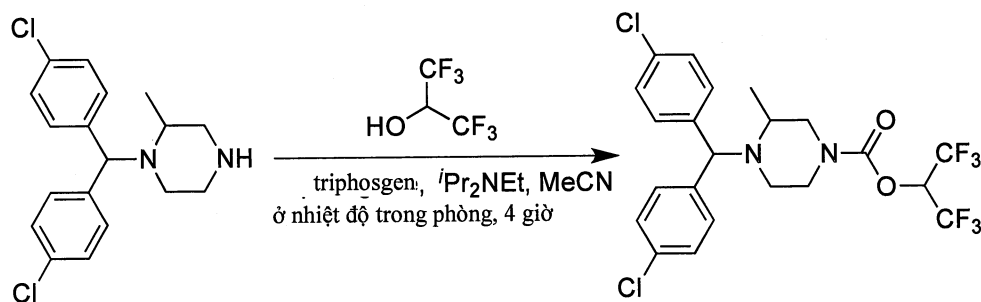
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat (2,00g, 9,99mmol, 1,00 đương lượng), hợp chất 1-clo-4-[clo(4-clophenyl)metyl]benzen (5,46g, 20,1mmol, 2,01 đương lượng), kali cacbonat (6,90g, 49,9mmol, 5,00 đương lượng), axetonitril (30mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 82 °C trong bồn dầu. Dung dịch tạo thành được pha loãng với H₂O (50mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/4) để thu được 1,70g (hiệu suất 53%) hợp chất tert-butyl 4-[bis(4-clophenyl)metyl]-3-metylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: (ESI, *m/z*): 435 [M+H]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-[bis(4-clophenyl)metyl]-2-metylpiperazin



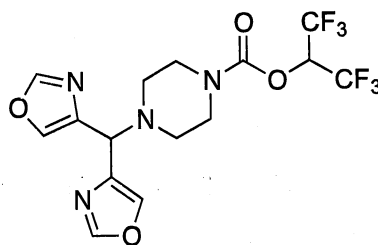
Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[bis(4-clophenyl)metyl]-3-metylpiperazin-1-carboxylat (0,800g, 1,84mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (15mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và axit trifloaxetic (2mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm để thu được 1,60g (thô) hợp chất 1-[bis(4-clophenyl)metyl]-2-metylpiperazin có dạng chất bán rắn màu vàng nhạt. LCMS: (ESI, *m/z*): 335 [M+H]⁺.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[bis(4-clophenyl)metyl]-3-metylpiperazin-1-carboxylat

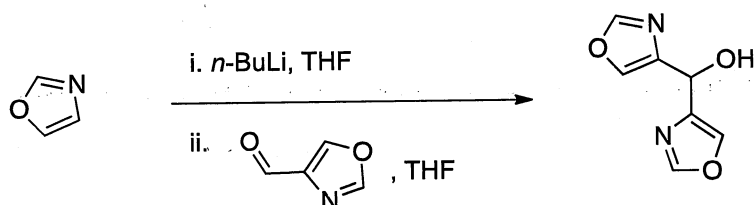


Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (336mg, 2,00mmol, 1,00 đương lượng), axetonitril (20mL), triphosgen (198mg, 0,670mmol, 0,330 đương lượng). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (942mg, 7,29mmol, 3,65 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp đó hợp chất 1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]-2-methylpiperazin (670mg, 2,00mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với H₂O (20mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước (3 x 20mL) và được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/5). Sản phẩm (218mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% pha A tăng lên đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: X-bridge Prep C₁₈, 19*150mm 5μm; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; thiết bị dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 56,4mg (hiệu suất 5%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[bis(4-chlorophenyl)methyl]-3-methylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,26-7,36 (m, 8H), 5,69-5,77 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 3,81-3,93 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,11-3,28 (m, 1H), 2,97 (br, 1H), 2,39-2,58 (m, 2H), 0,95-0,99 (m, 3H), LCMS: (ESI, *m/z*): 528 [M+H]⁺.

Ví dụ 32: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(bis(oxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (2i)

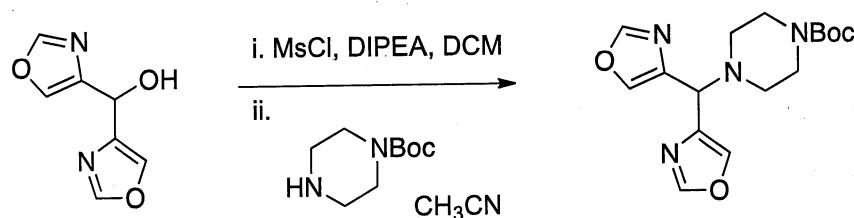


Bước 1: Điều chế hợp chất bis(oxazol-4-yl)metanol



Bình đáy tròn được nạp oxazol (476 μ L, 7,2mmol) và THF (100mL). Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C . Dung dịch chứa *n*-butyllithi (2,3M trong hexan, 3,5mL, 8,05mmol) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 40 phút, dung dịch chứa hợp chất oxazol-4-carbaldehyt (773mg, 7,96mmol, trong 8mL THF) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel (100% CH_2Cl_2 đến 10% MeOH trong CH_2Cl_2) và tạo ra hợp chất bis(oxazol-4-yl)metanol (354mg, 29%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,93 (s, 2H), 7,73 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,52 (s, 1H). LCMS (ESI, m/z): 167 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

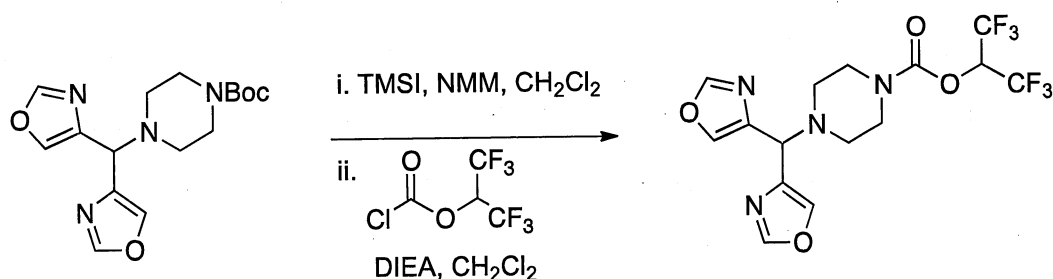
Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(oxazol-4-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn được nạp hợp chất bis(oxazol-4-yl)metanol (200mg, 1,20mmol), CH_2Cl_2 (3mL), và DIPEA (412 μ L, 2,41mmol). Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và MsCl (112 μ L, 1,45mmol) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, MsCl bổ sung (100 μ L, 1,29mmol) được bổ sung

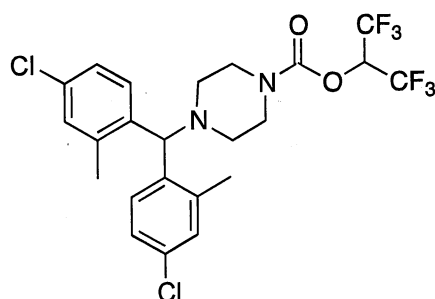
vào. Sau thời gian 30 phút nữa ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước muối và được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Chất hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm tạo ra alkyl clorua thô. Hợp chất trung gian thô được hòa tan trong CH₂Cl₂ (3mL) và được xử lý bằng hợp chất *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (224mg, 1,20mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước muối và được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Chất hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel (100% CH₂Cl₂ đến 4% MeOH trong CH₂Cl₂) tạo ra hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(oxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (114 mg, 28%) có dạng dầu màu nâu nhạt. ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,87 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 4H), 2,53 – 2,40 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), LCMS (ESI, *m/z*): 335 [M+H]⁺.

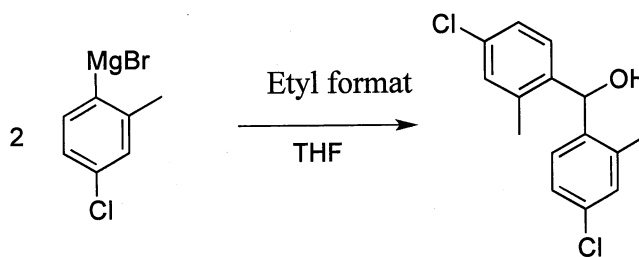
Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(oxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (2i)



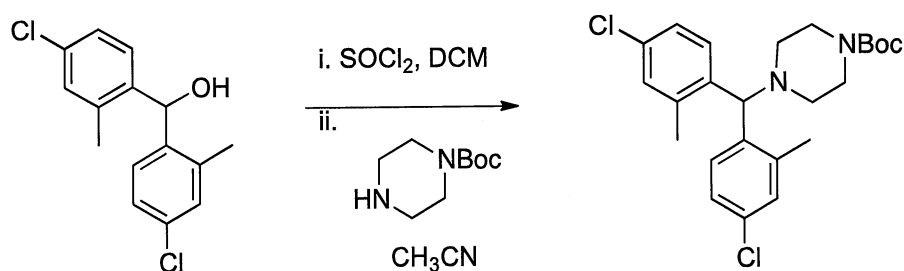
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(oxazol-4-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 (26mg, 65%). ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,92 (s, 2H), 7,74 (s, 2H), 5,72 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,65–3,55 (m, 4H), 2,64 – 2,54 (m, 4H), LCMS (ESI, *m/z*): 429 [M+H]⁺.

Ví dụ 33: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(4-clo-2-methylphenyl)methyl)piperazin-1-carboxylat (2j)



Bước 1: Điều chế hợp chất bis(4-clo-2-metylphenyl)metanol

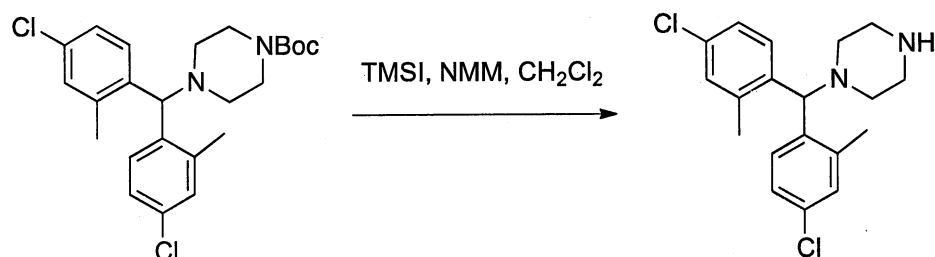
Bình đáy tròn được nạp dung dịch 4-clo-2-metylphenyl magie bromua (10mL dung dịch 0,5M THF, 5mmol) và THF (50mL). Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và dung dịch ethyl format (200 μL , 2,50mmol, trong 10mL THF) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng từ từ và được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong EtOAc và được rửa bằng nước muối (3 lần). Chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel (hexan đến 15% EtOAc trong hexan) và thu được hợp chất bis(4-clo-2-metylphenyl)metanol (643mg, 46%) dưới dạng chất rắn tinh thể trong. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,25 – 7,14 (m, 6H), 6,07 (s, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,57 (s, 2H). LCMS (ESI, m/z): 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(4-clo-2-metylphenyl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Bình đáy tròn được nạp hợp chất bis(4-clo-2-metylphenyl)metanol (200mg, 0,711mmol) và CH_2Cl_2 (7mL). Thionyl clorua (100 μL , 1,37mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô. Axetonitril được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được cô hai lần. Hợp chất axetonitril (6mL), *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (200mg, 1,07mmol) và K_2CO_3 (200mg, 1,42mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ và nhiệt độ 120°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp

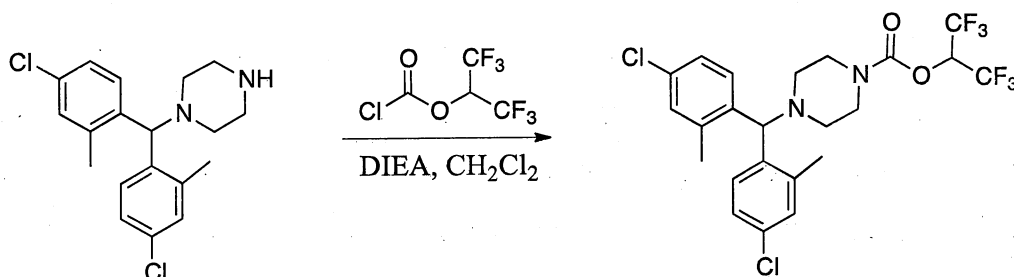
phản ứng được rót vào nước muối và được chiết bằng EtOAc (2X). Cặn được sắc ký trên cột silicagel (100% hexan đến 20% EtOAc) và thu được hợp chất nêu ở đề mục (184mg, 57%) dưới dạng dầu trong. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 4H), 2,38 (s, 4H), 2,29 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), LCMS (ESI, m/z): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(bis(4-clo-2-metylphenyl)metyl)piperazin



Bình đáy tròn được nạp hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(4-clo-2-metylphenyl)metyl)piperazin-1-carboxylat (184mg, 409mmol), CH_2Cl_2 (5mL), và NMM (90 μL , 0,819mmol). Được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và TMSI (70 μL , 0,491mmol) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt vào. Sau thời gian 15 phút ở nhiệt độ 4°C , hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng Na_2CO_3 bão hòa và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô. Cặn được sắc ký trên cột silicagel (100% CH_2Cl_2 đến 6% NH_3 2M trong MeOH) và hợp chất 1-(bis(4-clo-2-metylphenyl)metyl)piperazin (143mg, 70%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,47 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz, 2H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 4,64 (s, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 4H), 2,44 – 2,33 (m, 5H), 2,28 (s, 7H), LCMS (ESI, m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

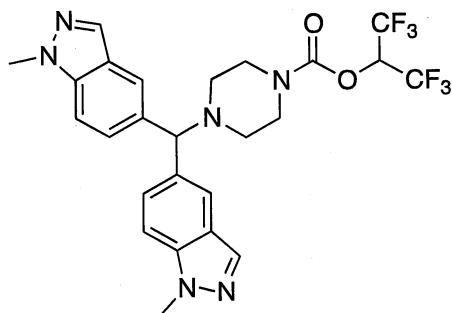
Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(4-clo-2-metylphenyl)metyl)piperazin-1-carboxylat (2j)



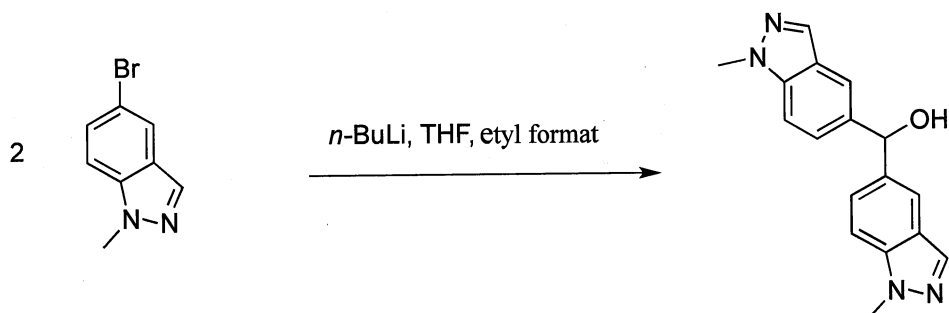
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 1-(bis(4-clo-2-metylphenyl)metyl)piperazin như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 (18mg, 59%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,47 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,16 –

7,10 (m, 2H), 5,83 – 5,70 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 4H), 2,51 – 2,40 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), LCMS (ESI, m/z): 263 [cation bis(4-clo-2-metylphenyl)metan]⁺.

Ví dụ 34: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(1-metyl-1*H*-indazol-5-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (2k)

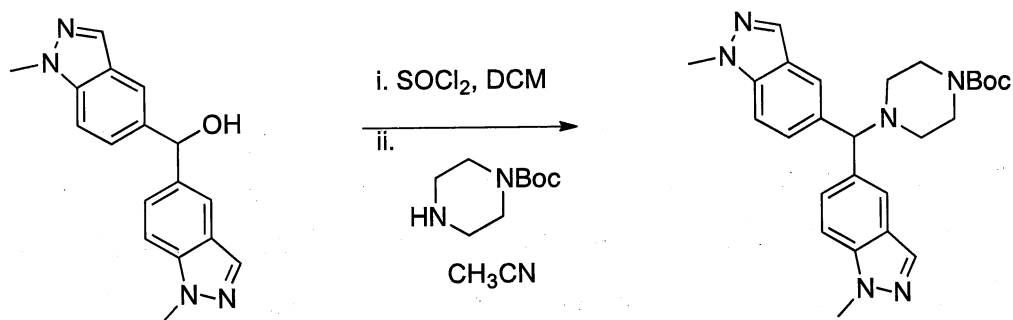


Bước 1: Điều chế hợp chất bis(1-metyl-1*H*-indazol-5-yl)metanol



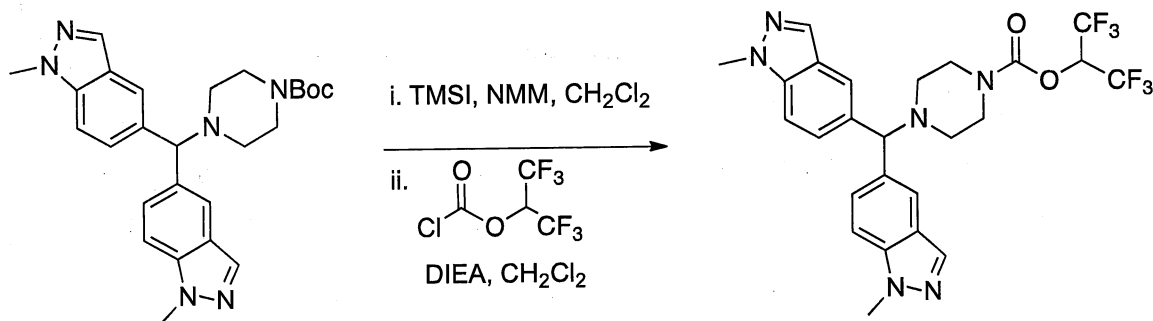
Bình đáy tròn được nạp hợp chất 5-bromo-1-metyl-1*H*-indazol (300mg, 1,42mmol) và THF (45mL). Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và dung dịch *n*-butyllithi (2,3M trong THF, 680μL, 1,56mmol) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Sau thời gian 30 phút, dung dịch chứa ethyl formate (57μL, 0,697mmol, trong 10mL THF) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 10 phút và nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH₄CL bão hòa và được chiết bằng EtOAc (3 lần). Chất hữu cơ được làm khô (Na₂CO₃), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel (100% CH₂Cl₂ đến 10% MeOH trong CH₂Cl₂) và thu được hợp chất bis(1-metyl-1*H*-indazol-5-yl)metanol (134mg, 32%) dưới dạng dầu màu nâu. ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,90 (s, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,7, 1,2Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,7Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,02 (s, 7H). LCMS (ESI, m/z): 293 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(1-metyl-1*H*-indazol-5-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat



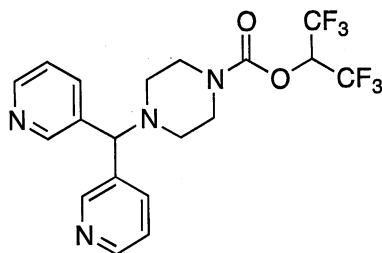
Bình đáy tròn được nạp hợp chất bis(1-metyl-1*H*-indazol-5-yl)metanol (50mg, 0,17mmol) và CH₂Cl₂ (5mL). Thionyl clorua (25μL, 342mmol) được bổ sung vào, tạo thành dung dịch đục. Sau thời gian 15 phút dung dịch trở thành dung dịch màu hồng trong và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ. Dung dịch được cô dưới áp suất giảm. Axetonitril được bổ sung vào và dung dịch được cô hai lần. Axetonitril (7mL) và hợp chất *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (60mg, 0,32mmol) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silic dioxit (100% CH₂Cl₂ đến 3% MeOH trong CH₂Cl₂) thu được hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(1-metyl-1*H*-indazol-5-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (53mg, 56%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,03 (s, 6H), 3,47 (s, 4H), 2,41 (s, 4H), 1,45 (s, 9H), LCMS (ESI, *m/z*): 483 [M+H]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(bis(1-metyl-1*H*-indazol-5-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (2k)

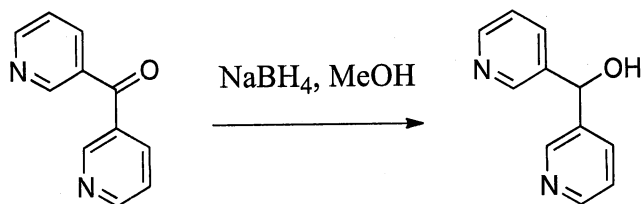


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(bis(1-metyl-1*H*-indazol-5-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong ví dụ 1, bước 2 (12mg, 35%). ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 5,80 – 5,67 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,02 (s, 6H), 3,58 (s, 4H), 2,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), LCMS (ESI, *m/z*): 555 [M+H]⁺.

Ví dụ 35: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(di(pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (2l)

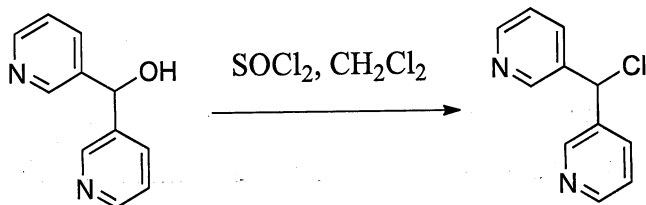


Bước 1: Điều chế hợp chất di(pyridin-3-yl)metanol



Bình đáy tròn được nạp hợp chất di(pyridin-3-yl)methanon (500mg, 2,72mmol), MeOH (30mL), và CH₂Cl₂ (15mL) và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. NaBH₄ (51mg, 1,35mmol) được bổ sung từng phần một. Dung dịch được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C và được làm dừng bằng NaOH 1N và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 lần). Lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất di(pyridin-3-yl)metanol thô (505mg, 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 8,32 (s, 2H), 8,24 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 5,67 (s, 1H).

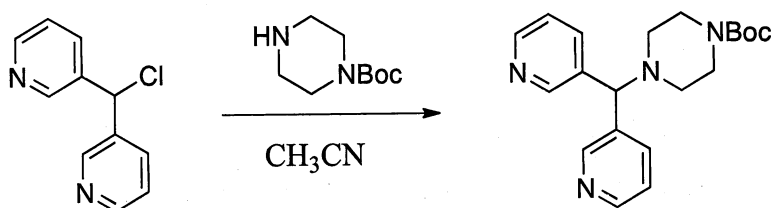
Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(di(pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn được nạp hợp chất di(pyridin-3-yl)metanol (600mg, 3,22mmol) và CH₂Cl₂ (50mL). Hợp chất thionyl clorua (353μl, 4,83mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel (100% CH₂Cl₂ đến 5% NH₃ 2M trong MeOH) và thu được hợp chất 3,3'-(clometylen)dipyridin (415mg, 64%).

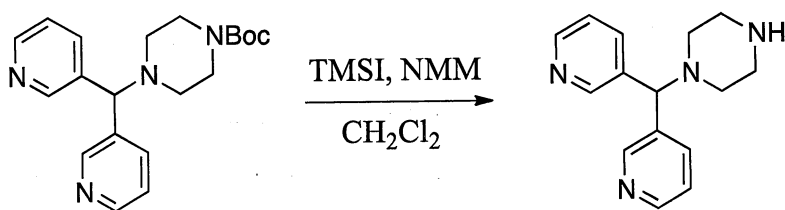
^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 8,59 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 6,17 (s, 1H).

Bước 3: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(di(pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn được nạp hợp chất 3,3'-(clometylen)-dipyridin (415 mg, 2,03mmol), hợp chất *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (1,20g, 6,45mmol), và axetonitril (50mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ, được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silic dioxit (100% CH_2Cl_2 đến 5% NH_3 2M trong MeOH) thu được hợp chất *tert*-butyl 4-(di(pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (220mg, 31%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 8,48 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 3H), 7,70 (dt, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 3H), 7,24 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,7$ Hz, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,47 – 3,39 (m, 6H), 2,34 (s, 6H), 1,42 (s, 9H), LCMS (ESI, m/z): 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$

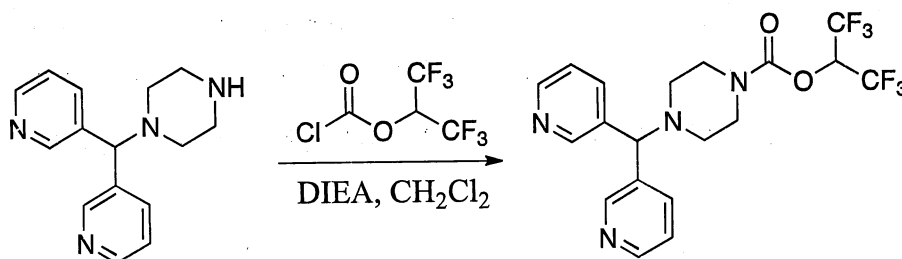
Bước 4: Điều chế hợp chất 1-(di(pyridin-3-yl)methyl)piperazin



Bình đáy tròn được nạp hợp chất *tert*-butyl 4-(di(pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (220mg, 0,621mmol), CH_2Cl_2 (20mL), và NMM (136 μL , 1,23mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và TMSI (106 μL , 0,745mmol) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Sau thời gian 10 phút ở nhiệt độ 0°C , TMSI bổ sung (100 μL , 0,700mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong CH_2Cl_2 và rửa (1X) bằng Na_2CO_3 bão hòa. Chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và cô và thu được 103mg sản phẩm thô (0,406mmol, 65%) dưới dạng dầu màu vàng, được sử dụng trong

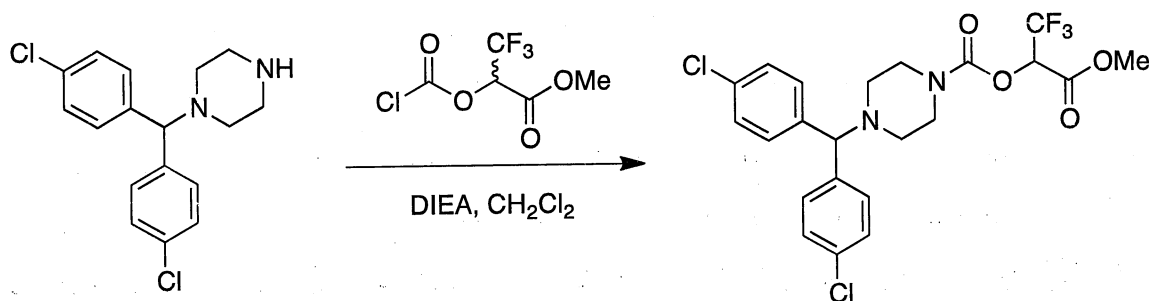
bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,64 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 8,47 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 7,70 (dt, J = 8,0, 2,0 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 2,91 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,38 (t, J = 5,0 Hz, 5H), LCMS (ESI, m/z): 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 5: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(di(pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (2l)



Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(di(pyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat được điều chế từ hợp chất 1-(di(pyridin-3-yl)methyl)piperazin như được mô tả trong ví dụ 1, bước 2 (23mg, 33%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,66 (s, 3H), 8,51 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,27 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 5,72 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,58 (d, J = 4,4 Hz, 7H), 2,43 (dt, J = 10,4, 4,4 Hz, 8H), MS m/z được tính cho $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$: 449,1, 449,0 được tìm thấy.

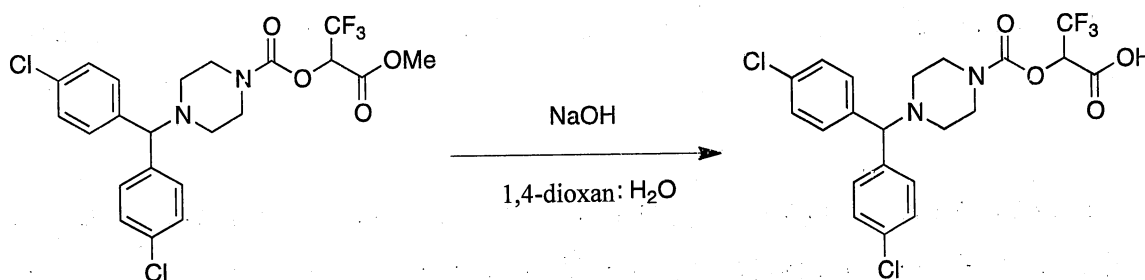
Ví dụ 36: Hợp chất 1,1,1-triflo-3-metoxo-3-oxopropan-2-yl 4-(bis(4-chlophenyl)methyl)piperazin-1-carboxylat (6h)



Bổ sung hợp chất metyl-3,3,3-triflo-DL-lactat (116mg, 0,73mmol) vào dung dịch khuấy chứa triphosgen (65mg, 0,22mmol) trong CH_2Cl_2 (5,0mL) sau đó bổ sung hợp chất N,N -diisopropyletylamin (0,38mL, 2,19mmol). Sau thời gian 2 giờ, hợp chất 1-(bis(4-chlophenyl)methyl)piperazin (160mg, 0,50mmol) được bổ sung vào dưới dạng dung dịch trong CH_2Cl_2 (2mL) và được khuấy trong thời gian 2 giờ nữa. Hỗn hợp được cô

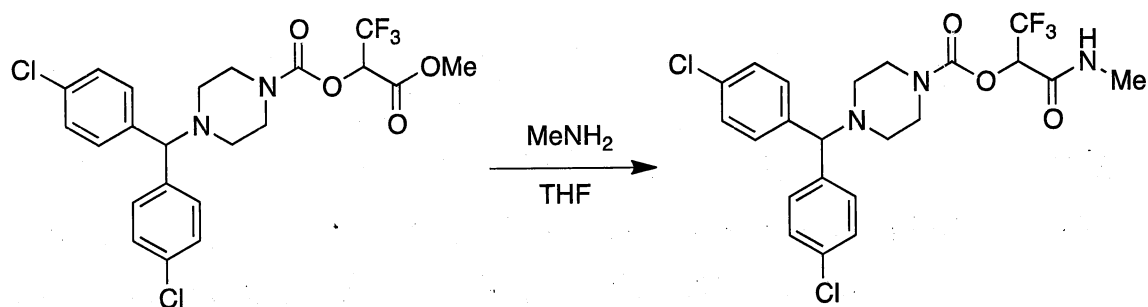
dưới áp suất giảm và được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO₂ (25% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (156mg, 62%): ¹H NMR 500 MHz (CDCl₃) δ 7,31 (d, *J* = 8,47 Hz, 4H), 7,26 (d, *J* = 8,41 Hz, 4H), 5,43 (q, *J* = 7,03 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,66 - 3,46 (m, 4H), 2,44 - 2,32 (m, 4H); HRMS *m/z* được tính với [M+H]⁺ C₂₂H₂₁Cl₂F₃N₂O₄: 505,0903, 505,0905 được tìm thấy.

Ví dụ 37: Axit 2-((4-(bis(4-clophenyl)metyl)piperazin-1-cacbonyl)oxy)-3,3,3-triflopropanoic (6i)



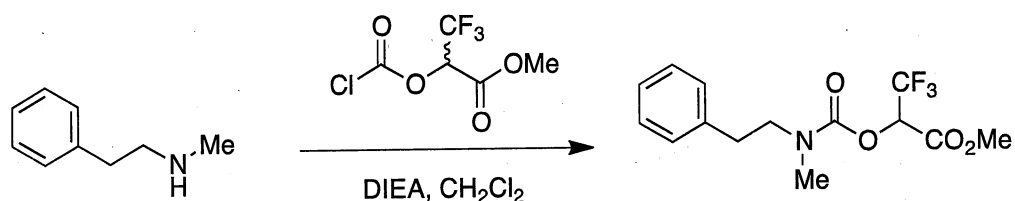
Bổ sung NaOH (360μL, 0,36mmol, 1,0N trong nước) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất 1,1,1-triflo-3-metoxi-3-oxopropan-2-yl 4-(bis(4-clophenyl)metyl)piperazin-1-carboxylat (6h) (18mg, 0,036mmol) trong hỗn hợp 1:1 chứa 1,4-dioxan:nước (1mL). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung HCl 1N trong nước (5mL) và được chiết bằng diclometan (3 lần, 25mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế SiO₂ (50% EtOAc/hexan, 1% HCO₂H) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (9,1mg, 52%): ¹H NMR (600 MHz (CDCl₃) δ 7,42 (d, *J* = 7,32 Hz, 4H), 7,30 (d, *J* = 8,16 Hz, 4H), 5,35 (s, 1H), 4,53 (bs, 1H), 3,78 - 3,53 (m, 4H), 2,81 - 2,54 (m, 4H); HRMS *m/z* được tính với [M+H]⁺ C₂₁H₁₉Cl₂F₃N₂O₄: 491,0747, 491,0735 được tìm thấy.

Ví dụ 38: Hợp chất 1,1,1-triflo-3-(metylamino)-3-oxopropan-2-yl 4-(bis(4-clophenyl)metyl)piperazin-1-carboxylat (6j)



Bổ sung methyl amin (0,81mL, 0,81mmol, 1,0M trong THF) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất 1,1,1-triflo-3-metoxi-3-oxopropan-2-yl 4-(bis(4-clophenyl)metyl)piperazin-1-carboxylat (6h) (41mg, 0,081mmol) trong THF (2mL). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung HCl 1N trong nước (5mL) và được chiết bằng diclometan (3 lần, 25mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế SiO₂ (50% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (30mg, 73%): ¹H NMR 600 MHz (CDCl₃) δ 7,31 (d, *J* = 8,50 Hz, 4H), 7,27 (d, *J* = 8,52 Hz, 4H), 6,05 (bs, 1H), 5,48 (q, *J* = 7,10 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 3H), 3,46 (dd, *J* = 4,67, 15,51 Hz, 1H), 2,89 (d, *J* = 4,90 Hz, 3H), 2,45 (d, *J* = 8,91 Hz, 2H), 2,34 (t, *J* = 16,23 Hz, 2H); HRMS *m/z* được tính với [M+H]⁺ C₂₂H₂₂Cl₂F₃N₃O₃: 504,1063, 504,1065 được tìm thấy.

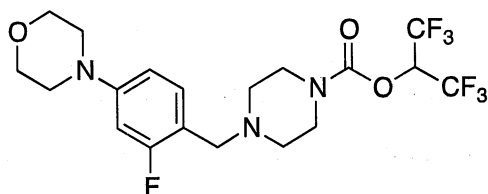
Ví dụ 39: Hợp chất methyl 3,3,3-triflo-2-((metyl(phenetyl)carbamoyl)oxy)propanoat (7k)



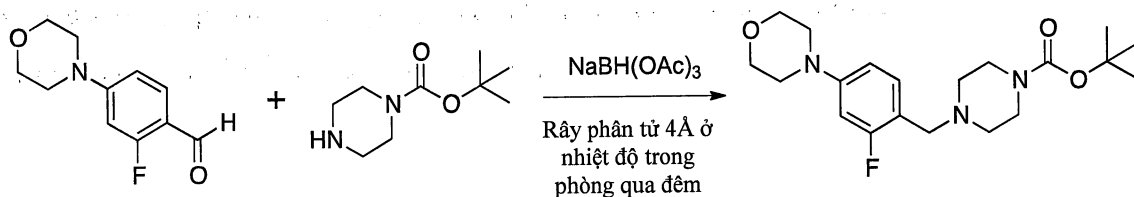
Hợp chất methyl-3,3,3-triflo-DL-lactat (36mg, 0,23mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa triphosgen (20mg, 0,07mmol) trong CH₂Cl₂ (5,0mL) sau đó bổ sung hợp chất *N,N*-diisopropyletylamin (120μL, 0,69mmol). Sau thời gian 2 giờ, hợp chất *N*-

metyl phenetylamin (31mg, 0,23mmol) được bổ sung vào dưới dạng dung dịch trong CH_2Cl_2 (2mL) và được khuấy trong thời gian 2 giờ nữa. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký nhanh SiO_2 (25% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (47 mg, 64%): ^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 5,51 – 5,42 (m, 1H), 3,87 (s, 1,8H), 3,86 (s, 1,2H), 3,60 – 3,46 (m, 2H), 2,96 – 2,90 (m, 2,5H), 2,90 – 2,83 (m, 2,5H); HRMS m/z được tính với $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4$: 320,1104, 320,1109 được tìm thấy.

Ví dụ 40: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-flo-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9a)



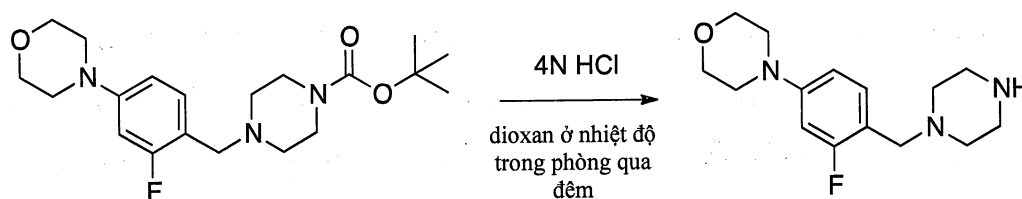
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(2-flo-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 50mL, được trang bị thanh khuấy từ, được nạp hợp chất tert-butyl-1-piperazin carboxylat (445mg, 2,39mmol) dưới khí nitơ. Chất rắn được hòa tan trong 10mL diclometan (khan) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 2-flo-4-morpholinobenzaldehyt (500mg, 2,39mmol) được bổ sung vào tiếp theo là rây phân tử (440mg, cỡ hạt từ 8 đến 12 mắt lưới). Hỗn hợp phản ứng được khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Ở thời điểm đó, natri triaxetoxibohydrua (557mg, 2,63mmol, 1,10 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được theo dõi sự biến mất của aldehyt bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng. Sau thời gian 15 giờ, phản ứng được

làm dừng bằng natri bicacbonat bão hòa (15mL). Sau khi bổ sung diclometan (15mL), hỗn hợp được chia thành hai pha. Pha chứa nước được chiết hai lần bằng diclometan (15mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô. Hỗn hợp thô được đặt vào cột sắc ký chứa 24g silic đioxit và diclometan. Dung môi gradien được sử dụng từ 100% diclometan đến 10% metanol trong diclometan để tạo ra 833mg (92%) hợp chất tert-butyl 4-(2-flo-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,22 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,43 (bs, 4H), 3,20-3,15 (m, 4H), 2,41 (bs, 4H), 1,46 (s, 9H).

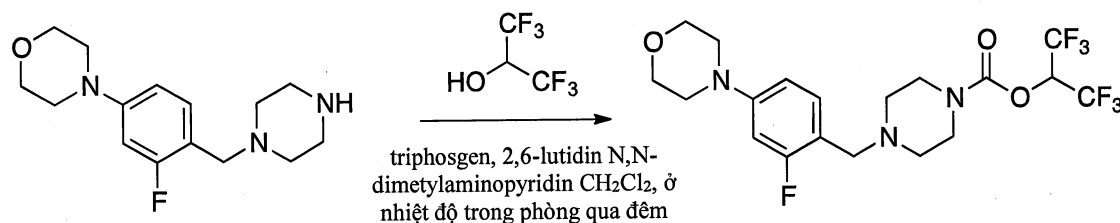
Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(3-flo-4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)morpholin



Bình đáy tròn 100mL, được trang bị thanh khuấy từ, được nạp hợp chất tert-butyl 4-(2-flo-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (819mg, 2,16mmol) và diclometan (14mL). Dung dịch tạo thành được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . Axit clohydric (3,2mL, 4N trong dioxan) được bổ sung vào qua ống tiêm. Bồn nước đá được loại bỏ và huyền phù được tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau thời gian 20 phút, huyền phù trắng được chuyển vào bình Erlenmeyer 250mL và được khuấy bằng natri cacbonat bão hòa trong nước (30mL), nước (20mL) và diclometan (30mL) trong 30 phút. Các lớp được tách ra và lớp chứa nước được chiết hai lần bằng diclometan (30mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước (30mL), được kết hợp, làm khô trên natri sulfat và được cô. Dầu màu vàng tạo thành được chạy sắc ký trên cột silic đioxit 24g với gradien (100% diclometan đến 90% diclometan/10% metanol chứa 2M amoniac) để tạo ra hợp chất 4-(3-flo-4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)morpholin dưới dạng dầu màu vàng (580mg, 96%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,22 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 13$ Hz, 1H) 3,90-

3,80 (m, 4H), 3,49 (d, $J = 14,5$ Hz, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 4H), 2,92-2,88 (m, 4H), 2,44 (bs, 4H), 1,64 (s, 1H).

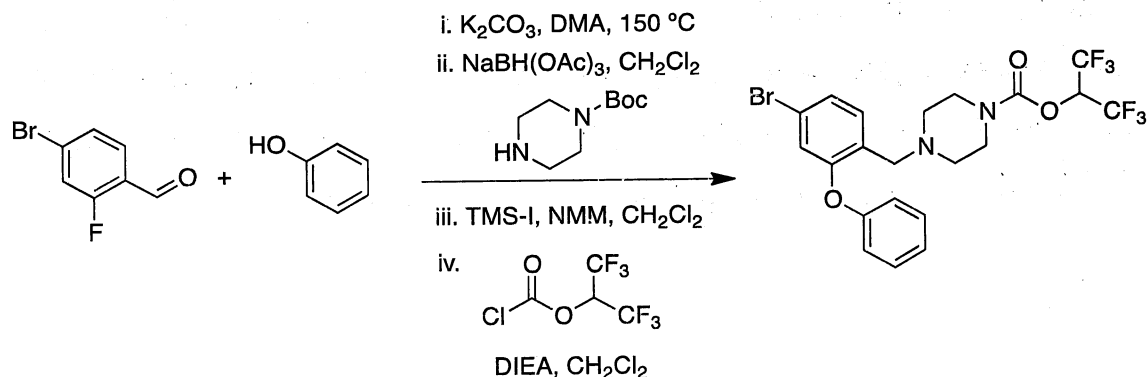
Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 4-(2-flo-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9a)



Lọ nhỏ có nắp ren 10mL được trang bị thanh khuấy từ được nạp triphosgen (22mg, 0,233mmol, 0,35 đương lượng) và diclometan (1mL) dưới khí nitơ và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropanol (29uL, 0,23mmol) được bổ sung qua ống tiêm trong thời gian 1 phút sau đó bổ sung 2,6-lutidin vào (52uL, 0,44mmol, 2,1 đương lượng) trong thời gian 1 phút. Bước bổ sung thứ hai này là tỏa nhiệt và nhiệt độ bên trong được giữ ở dưới 5°C trong khi bổ sung. Hợp chất N,N-dimethylaminopyridin (2mg, 0,1 đương lượng) tiếp đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch vẫn không màu và bồn nước đá được bỏ ra. Dung dịch trong tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Lọ nhỏ 10mL riêng rẽ, được trang bị thanh khuấy từ, được nạp hợp chất 4-(3-flo-4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)morpholin (59,1mg, 0,212mmol) và diclometan (1mL). Dung dịch clorofomat được làm lạnh lại đến nhiệt độ 0°C và dung dịch amin được bổ sung vào dung dịch clorofomat trong thời gian 1 phút qua ống tiêm. Bình chứa amin được rửa bằng diclometan (0,25mL) và dung dịch rửa được bổ sung vào bình phản ứng. Bồn nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng không màu, trong được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Natri bicacbonat bão hòa trong nước (1mL) được bổ sung vào và các lớp được tách riêng. Lớp chứa nước được rửa bằng diclometan (1mL). Lớp hữu cơ được kết hợp, được cô và được đưa vào cột silicagel 40g để thu được hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 4-(2-flo-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat, 54mg (58%). ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,18 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 13,0, 2,2$ Hz, 1H),

5,73 (hep, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,88 – 3,81 (m, 4H), 3,53 (bs, 6H), 3,18 – 3,07 (m, 4H), 2,52 – 2,43 (m, 4H), LCMS (ESI, m/z): 194,1 (cation 4-morpholino-2-flobenzyl[†]).

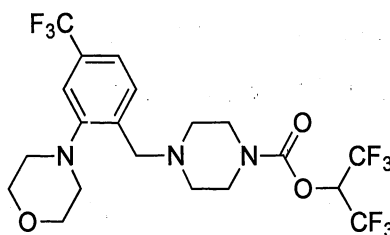
Ví dụ 41: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-bromo-2-phenoxybenzyl)piperazin-1-carboxylat (9b)



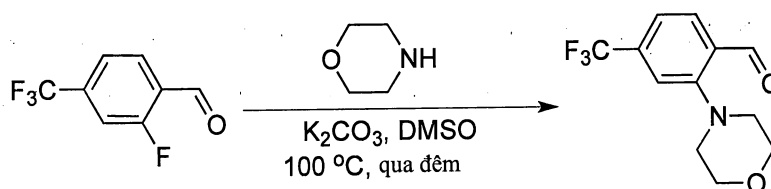
Bổ sung hợp chất 4-bromo-2-flobenzaldehyt (1,0g, 5,0mmol, 1,0 đương lượng), phenol (470mg, 5,0mmol, 1,0 đương lượng), K_2CO_3 (691mg, 5,0mmol, 1,0 đương lượng) và DMA (10mL) vào ống được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ $150^\circ C$ và được khuấy trong thời gian 4 giờ. Khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào phễu tách chứa nước muối (250mL) và sản phẩm được chiết bằng Et_2O (250mL, 3 lần). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn còn lại được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Dung dịch khuấy chứa aldehyt thô (610mg, 2,2mmol, 1,0 đương lượng) và *N*-Boc-piperazin (451mg, 2,42mmol, 1,1 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (20mL) được bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (699mg, 3,30mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm dừng nhờ bổ sung NaOH trong nước (20mL, 1,0M). Hỗn hợp hai pha được khuấy mạnh trong thời gian 30 phút và được rót vào phễu tách chứa nước muối (100mL). Sản phẩm được chiết bằng CH_2Cl_2 (100mL, 3 lần) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu không màu thô, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Bổ sung bằng cách nhỏ giọt TMS-I (0,28mL, 1,95mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch khuấy chứa piperazin thô (290mg, 0,65mmol, 1,0 đương lượng) và NMM (0,42mL, 3,9mmol, 6,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (10mL) ở nhiệt độ $0^\circ C$. Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm

dùng bằng MeOH (1,0mL) được cô dưới dòng khí N₂. Cặn được hòa tan lại trong CH₂Cl₂ (10mL) và được cô dưới áp suất giảm tạo ra dầu thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo ví dụ 1, bước 2 từ amin được khử bảo vệ. Quy trình tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (15% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này: ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,37 – 7,34 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,03 - 7,02 (m, 1H), 6,94 - 6,91 (m, 2H), 5,73 (bộ bảy, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,51 - 3,48 (m, 4H), 2,50 – 2,45 (m, 4H), HRMS *m/z* được tính với [M+H]⁺ C₂₁H₁₉BrF₆N₂O₃: 541,0561, 541,0558 được tìm thấy.

Ví dụ 42: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 4-[[2-(morpholin-4-yl)-3-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9c)



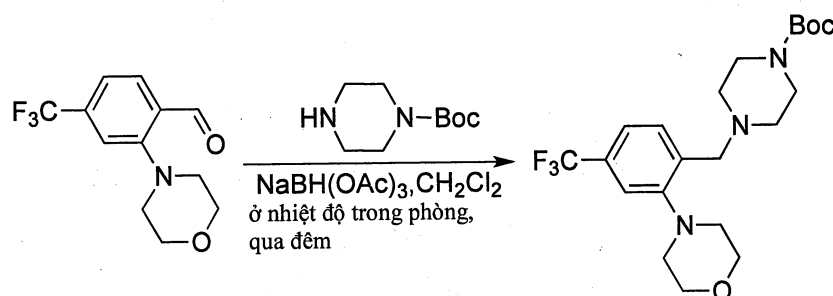
Bước 1: Hợp chất 2-(morpholin-4-yl)-4-(triflometyl)benzaldehyt



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2-flo-4-(triflometyl)benzaldehyt (1,90g, 9,89mmol, 1,00 đương lượng), morpholin (1,30g, 14,9mmol, 1,51 đương lượng), kali cacbonat (3,45g, 25,0mmol, 2,52 đương lượng), và dimetyl sulfoxit (20mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong bồn dầu và được pha loãng với H₂O (30mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (2 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng H₂O (3 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl

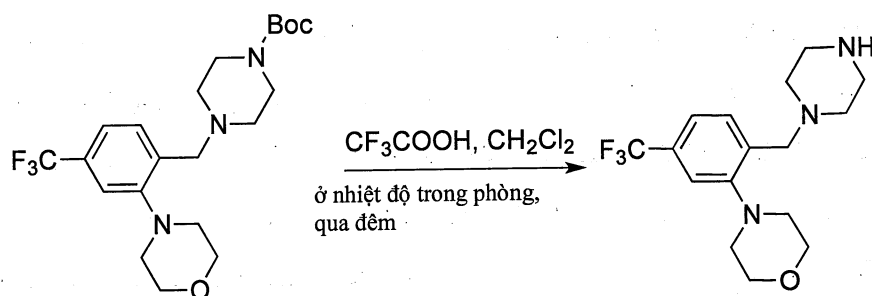
axetat/ete dầu mỏ (1/5) để thu được 1,06g (hiệu suất 41%) hợp chất 2-(morpholin-4-yl)-4-(triflometyl)benzaldehyt dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 260 $[M+H]^+$.

Bước 2: Hợp chất tert-butyl 4-[[2-(morpholin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



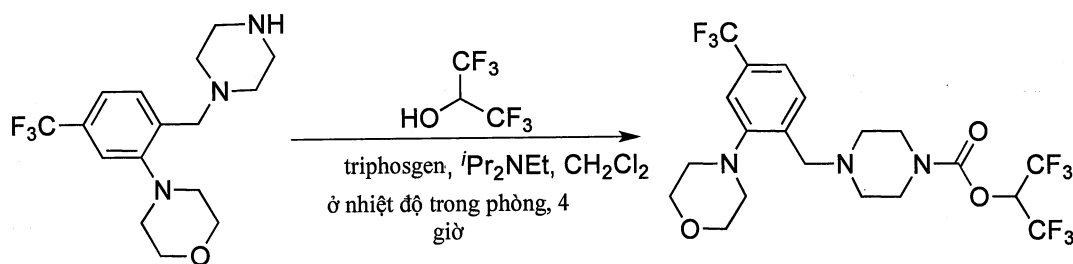
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2-(morpholin-4-yl)-4-(triflometyl)benzaldehyt (1,00g, 3,86mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,650g, 3,51mmol, 0,91 đương lượng), diclometan (15mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ. Natri triaxetoxibohydrua (2,23g, 10,5mmol, 2,73 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với diclometan (15mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O (2 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (1/4) tạo ra 1,30g (hiệu suất 78%) hợp chất tert-butyl 4-[[2-(morpholin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 430 $[M+H]^+$

Bước 3: Hợp chất 4-[2-(piperazin-1-ylmetyl)-5-(triflometyl)phenyl]morpholin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[2-(morpholin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (1,30g, 3,03mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (20mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Axit trifloaxetic (3mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất để tạo ra 0,800g (thô) hợp chất 4-[2-(piperazin-1-ylmetyl)-5-(triflometyl)phenyl]morpholin dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 330 $[M+H]^+$.

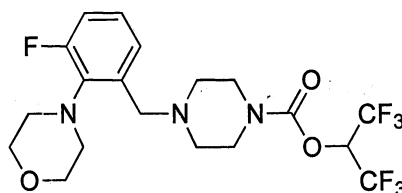
Bước 4: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-(morpholin-4-yl)-3-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



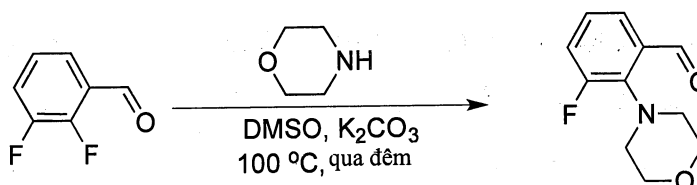
Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (168mg, 1,00mmol, 1,10 đương lượng), triphosgen (99,0mg, 0,330mmol, 0,33 đương lượng), diclometan (10mL). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (381mg, 2,95mmol, 3,24 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp 4-[2-(piperazin-1-ylmetyl)-5-(triflometyl)phenyl]morpholin (300mg, 0,910mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với diclometan (20mL). Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng H₂O (2 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/3). Sản phẩm thô (337mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% pha A tăng lên đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký waters 2767-5. Cột: X-bridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra

171,9mg (hiệu suất 35%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-(morpholin-4-yl)-3-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,54-7,623 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 5,72-5,85 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,56-3,57 (m, 4H), 2,96-3,00 (m, 4H), 2,51-2,52 (m, 4H), LCMS (ESI, m/z): 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 43: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[3-flo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9d)

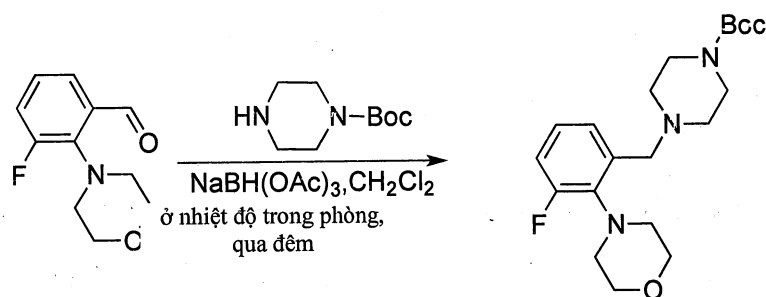


Bước 1: Điều chế hợp chất 3-flo-2-(morpholin-4-yl)benzaldehyt



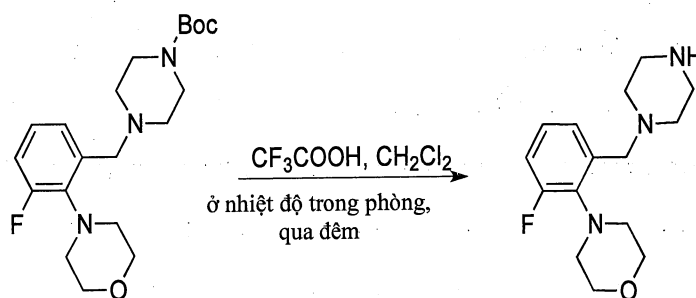
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2,3-diflobenzaldehyt (2,00g, 14,1mmol, 1,00 đương lượng), morpholin (1,84g, 21,1mmol, 1,50 đương lượng), kali cacbonat (4,90g, 35,4mmol, 2,52 đương lượng), và dimetyl sulfoxit (20mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong bồn dầu và được pha loãng với H_2O (50mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng H_2O (3 x 50mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/20) tạo ra 0,840g (hiệu suất 28%) hợp chất 3-flo-2-(morpholin-4-yl)benzaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR 300MHz, (CDCl_3) δ 10,54 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,18-7,34 (m, 2H), 3,85 (br, 4H), 3,23 (br, 4H). LCMS (ESI, m/z): 210 $[\text{M}+\text{H}]$.

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[3-flo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



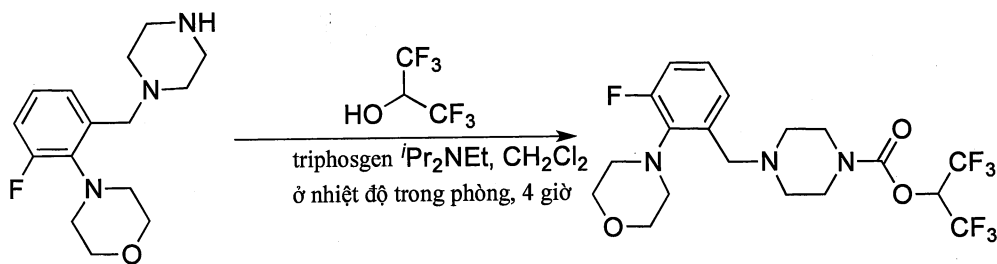
Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất 3-flo-2-(morpholin-4-yl)benzaldehyt (0,500g, 2,39mmol, 1,00 đương lượng), hợp chất tert-butyl piperazin-1-carboxylat (404mg, 2,17mmol, 0,91 đương lượng), diclometan (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ. Natri triaxetoxibohydrua (1,38g, 6,51mmol, 2,72 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với diclometan. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng H₂O (3 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/3) tạo ra 1,00g (thô) hợp chất tert-butyl 4-[[3-flo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu. LCMS (ESI, *m/z*): 380 [M+H]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-[2-flo-6-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]morpholin



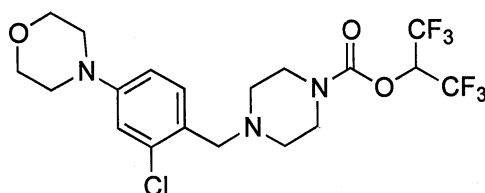
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[3-flo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (1,00g, 2,64mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (20mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Axit trifloaxetic (2mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 0,600g (thô) hợp chất 4-[2-flo-6-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]morpholin dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, *m/z*): 280 [M+H]⁺.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[3-flo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9d)



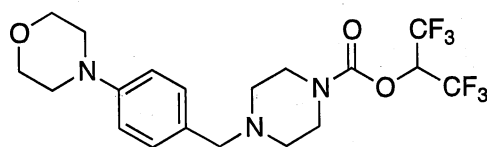
Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (120mg, 0,710mmol, 1,00 đương lượng), triphosgen (70,0mg, 0,240mmol, 0,33 đương lượng), diclometan (10mL). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (338mg, 2,62mmol, 3,65 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hợp chất 4-[2-flo-6-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]morpholin (200mg, 0,720mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với H₂O (10mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng H₂O (3 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/4). Sản phẩm thô (217mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng lên đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 125,4mg (hiệu suất 36%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[3-flo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR-300MHz (CDCl₃) δ 7,07-7,18 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 1H), 5,71-5,83 (m, 1H), 3,88 (br, 4H), 3,80 (br, 2H), 3,52-3,54 (m, 4H), 3,10 (br, 4H), 2,49-2,52 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 474 [M+H]⁺.

Ví dụ 44: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-clo-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9e)



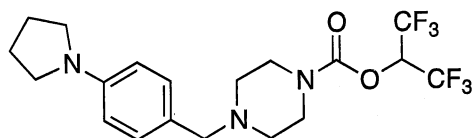
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 2-clo-4-morpholinobenzaldehyt và hợp chất *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,27 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,75 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,92 – 3,79 (m, 4H), 3,63 – 3,49 (m, 6H), 3,22 – 3,09 (m, 4H), 2,53–2,48 (m, 4H), LCMS (ESI, m/z): 210,0 (cation 4-morpholino-2-clobenzyl).

Ví dụ 45: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9f)



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 4-morpholinobenzaldehyt và hợp chất *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,79 – 5,51 (m, 1H), 3,86 – 3,67 (m, 4H), 3,53 – 3,43 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,15 – 3,01 (m, 4H), 2,42 – 2,27 (m, 4H), LCMS (ESI, m/z): 228,5 (cation 4-morpholinobenzyl).

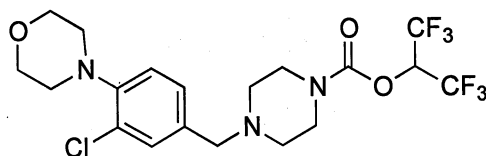
Ví dụ 46: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9g)



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 4-(pyrrolidin-1-yl)benzaldehyt và hợp chất *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,76 – 5,56 (m, 1H), 3,47 (s, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,26 – 3,13 (m,

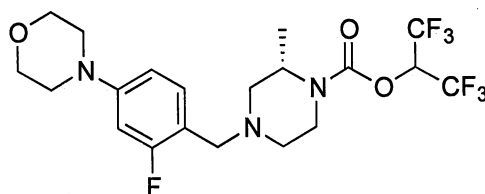
4H), 2,36 (s, 4H), 2,00 – 1,86 (m, 4H), LCMS (ESI, m/z): 220,6 (cation 4-pyrrolidinobenzyl).

Ví dụ 47: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 4-(3-clo-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9h)

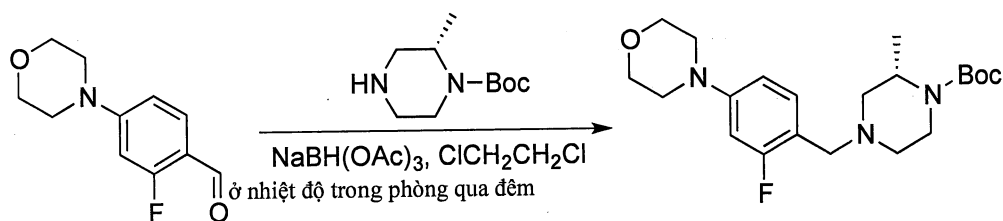


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 3-clo-4-morpholinobenzaldehyt và hợp chất *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,75 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,98 – 3,79 (m, 4H), 3,62-3,54 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,14 – 2,96 (m, 4H), 2,50-2,40 (m, 4H), LCMS (ESI, m/z): 490,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 48: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl (2S)-4-[[2-flo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiiperazin-1-carboxylat (9i)



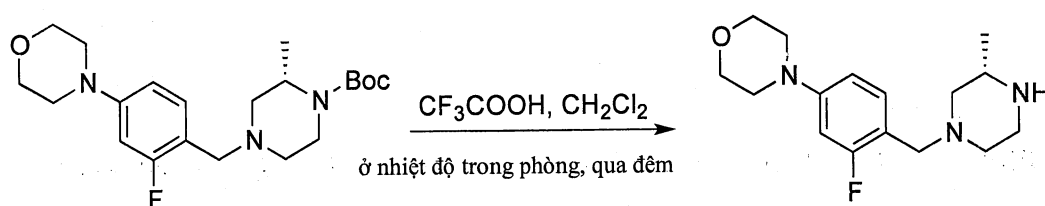
Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl (2S)-4-[[2-flo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiiperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2-flo-4-(morpholin-4-yl)benzaldehyt (0,800g, 3,82mmol, 1,00 đương lượng), *tert*-butyl (2S)-2-metylpiiperazin-1-carboxylat (0,840g, 4,20mmol, 1,10 đương lượng), 1,2-dicloetan (20mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua (2,40g, 11,3mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua

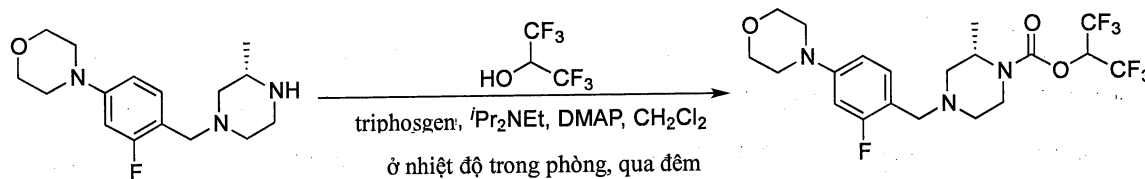
đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (10mL), được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (25/75) tạo ra 1,40g (hiệu suất 93%) hợp chất tert-butyl (2S)-4-[[2-flu-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, *m/z*): 394 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(4-[[3-(3-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3-(triflometyl)phenyl)morpholin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl (2S)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (1,40g, 3,16mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (15mL). Axit trifloaxetic (3,80g, 33,3mmol, 9,40 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 0,900g (hiệu suất 83%) hợp chất 4-(4-[[3-(3-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3-(triflometyl)phenyl)morpholin dưới dạng dầu không màu. LCMS (ESI, *m/z*): 294 [M+H]⁺.

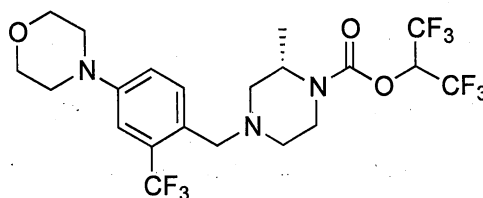
Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2S)-4-[[2-flu-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiperazin-1-carboxylat (9i)



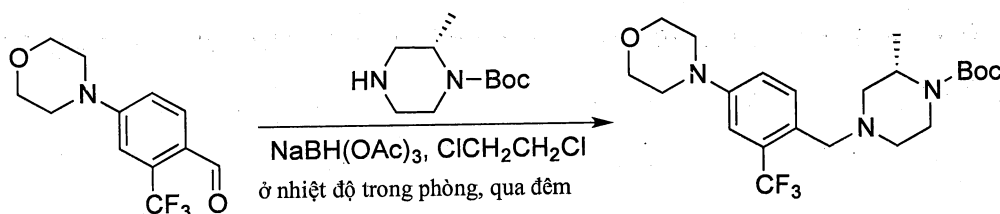
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất triphosgen (142mg, 0,480mmol, 0,70 đương lượng), diclometan (15mL). Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (229mg, 1,36mmol, 2,00 đương lượng) và hợp chất N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (352mg, 2,72mmol, 4,00 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong

thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 4-(3-flu-4-[[[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl]phenyl)morpholin (200mg, 0,68mmol, 1,00 đương lượng) và hợp chất 4-dimethylaminopyridin (83,0mg, 0,680mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (10mL), được chiết bằngdiclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (500mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng lên đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 307mg (hiệu suất 92%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2S)-4-[[2-flu-4-(morpholin-4-yl)phenyl]methyl]-2-methylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,19-7,27 (m, 1H), 6,64-6,67 (m, 1H), 6,53-6,58 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 4,26 (br, 1H), 3,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,50 (s, 2H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,15 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,82 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 488 [M+H]⁺.

Ví dụ 49: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2S)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (9j)

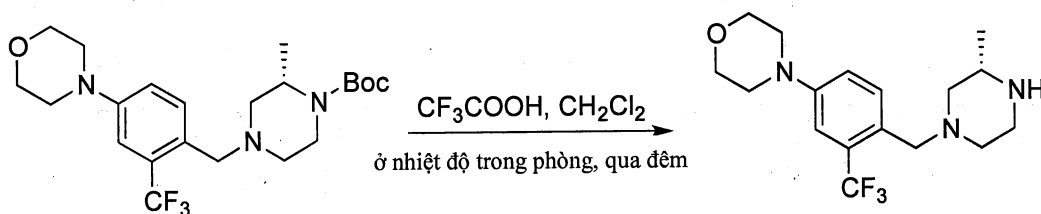


Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (2S)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat



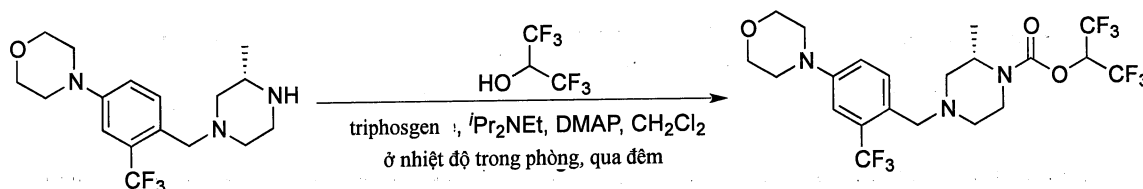
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)benzaldehyt (1,00g, 3,86mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl (2S)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (0,850g, 4,24mmol, 1,10 đương lượng), 1,2-dicloetan (20mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxybohdyrua (2,40g, 11,3mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (20mL), được chiết bằngdiclometan (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (20/80) tạo ra 1,70g (hiệu suất 99%) hợp chất tert-butyl (2S)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, *m/z*): 444 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(4-[[3(S)-3-metylpiperazin-1-yl]metyl]-3-(triflometyl)phenyl)morpholin



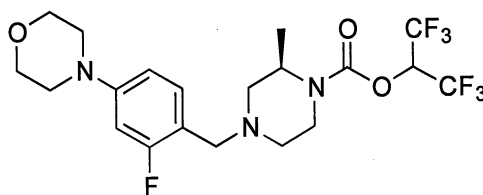
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl (2S)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (1,70g, 3,83mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (15mL). Axit trifloaxetic (3,80g, 33,3mmol, 8,70 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm thu được 1,00g (thô) hợp chất 4-(4-[[3(S)-3-metylpiperazin-1-yl]metyl]-3-(triflometyl)phenyl)morpholin dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ESI, *m/z*): 344 [M+H]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2S)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9j)

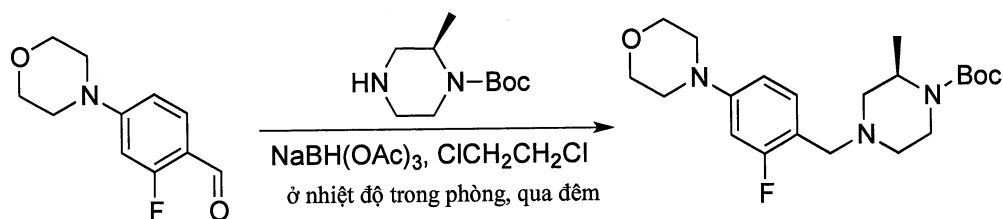


Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất triphosgen (121mg, 0,410mmol, 0,70 đương lượng), diclometan (20mL), 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (196mg, 1,17mmol, 2,00 đương lượng) và hợp chất N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (602mg, 4,66mmol, 8,00 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 4-(4-[[[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]metyl]-3-(triflometyl)phenyl)morpholin (200mg, 0,580mmol, 1,00 đương lượng) và hợp chất 4-dimetylaminopyridin (71,0mg, 0,580mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (10mL), được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (500mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 228mg (hiệu suất 73%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2S)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 4,27 (br, 1H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,55 (s, 2H), 3,26 (br, 1H), 3,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,79 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS:(ESI, *m/z*): 538 [M+H]⁺.

Ví dụ 50: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2R)-4-[[2-flo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiperazin-1-carboxylat (9k)

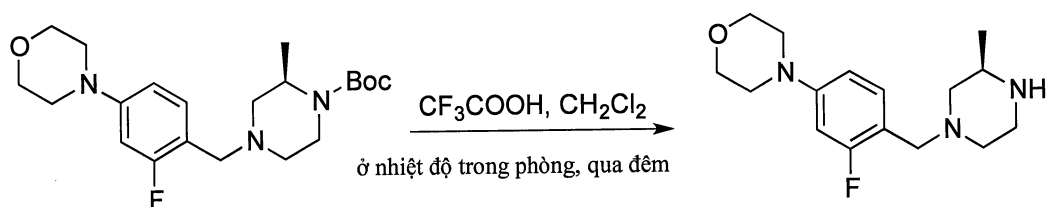


Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (2R)-4-[[2-flu-4-(morpholin-4-yl)phenyl]methyl]-2-methylpiperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2-flu-4-(morpholin-4-yl)benzaldehyt (0,800g, 3,82mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl (2R)-2-methylpiperazin-1-carboxylat (0,840g, 4,20mmol, 1,10 đương lượng), 1,2-dicloetan (20mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua (2,40g, 11,3mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (10mL), được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (20/80) tạo ra 1,40g (hiệu suất 93%) hợp chất tert-butyl (2R)-4-[[2-flu-4-(morpholin-4-yl)phenyl]methyl]-2-methylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, *m/z*): 394 [M+H]⁺.

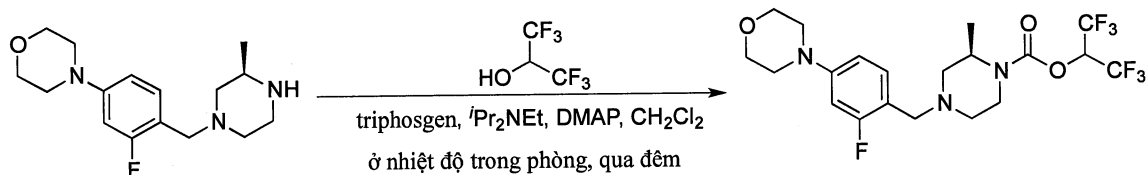
Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(3-flu-4-[[3-methylpiperazin-1-yl]methyl]phenyl)morpholin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl (2R)-4-[[2-flu-4-(morpholin-4-yl)phenyl]methyl]-2-methylpiperazin-1-carboxylat (1,40g, 3,56mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (15mL). Axit trifloaxetic (3,80g, 33,3mmol, 9,40 đương lượng) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm thu được 0,90g (hiệu suất 86%) hợp chất 4-(3-flu-4-[[3-methylpiperazin-1-yl]methyl]phenyl)morpholin.

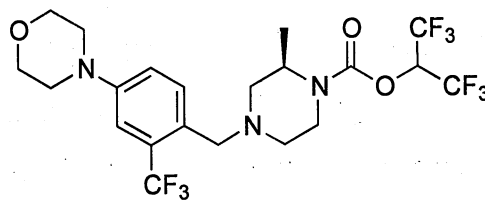
4-[[[(3R)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl]phenyl)morpholin dưới dạng dầu màu vàng.
LCMS (ESI, m/z): 294 $[M+H]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morpholin-4-yl)phenyl]methyl]-2-methylpiperazin-1-carboxylat (9k)

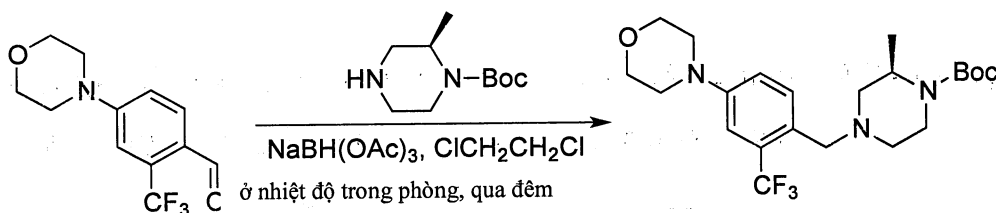


Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất triphosgen (142mg, 0,480mmol, 0,70 đương lượng), diclometan (15mL), hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (229mg, 1,36mmol, 2,00 đương lượng) và hợp chất N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (352mg, 2,72mmol, 4,00 đương lượng) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 4-(3-fluoro-4-[[[(3R)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl]phenyl)morpholin (200mg, 0,68mmol, 1,00 đương lượng) và 4-dimethylaminopyridin (83,0mg, 0,680mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (10mL), được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (500mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng lên đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 315mg (hiệu suất 95%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morpholin-4-yl)phenyl]methyl]-2-methylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,19-7,26 (m, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,53-6,58 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 4,25 (br, 1H), 3,85 (t, $J = 4,8$ Hz, 5H), 3,49 (s, 2H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,15 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,81 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,65 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS:(ESI, m/z): 488 $[M+H]^+$.

Ví dụ 51: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl (2R)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9l)

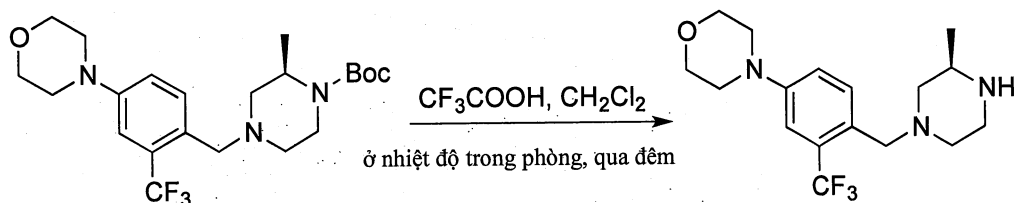


Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (2R)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



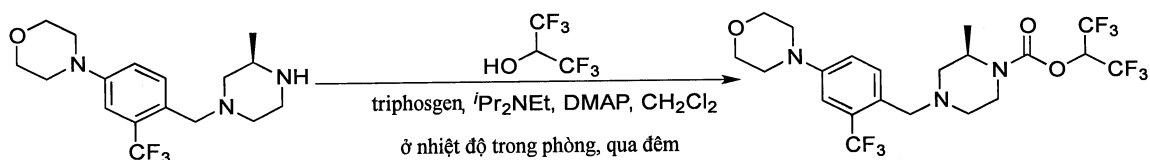
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)benzaldehyt (1,00g, 3,86mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl (2R)-2-metyl piperazin-1-carboxylat (0,850g, 4,24mmol, 1,10 đương lượng), 1,2-dicloetan (20mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua (2,40g, 11,3mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (10mL), được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (20/80) tạo ra 1,70g (hiệu suất 99%) hợp chất tert-butyl (2R)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, *m/z*): 444 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(4-[[4-(3R)-3-metyl piperazin-1-yl]metyl]-3-(triflometyl)phenyl)morpholin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl (2R)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (1,70g, 3,83mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (15mL). Axit trifloaxetic (3,80g, 33,3mmol, 8,70 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm thu được 1,00g (thô) hợp chất 4-(4-[[4-(3R)-3-metyl piperazin-1-yl]metyl]-3-(triflometyl)phenyl)morpholin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, *m/z*): 344 [M+H]⁺.

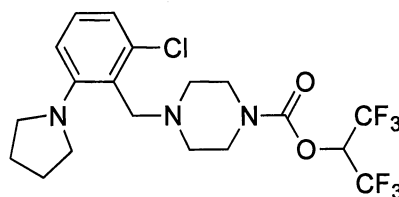
Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2R)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9l)



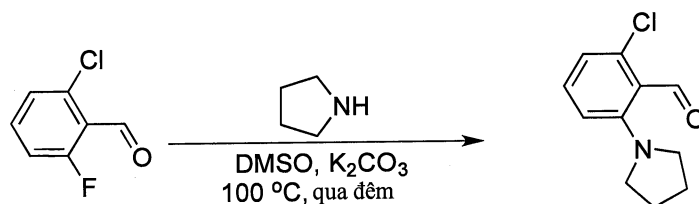
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất triphosgen (121mg, 0,410mmol, 0,70 đương lượng), diclometan (15mL), 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (196mg, 1,17mmol, 2,00 đương lượng) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (301mg, 2,33mmol, 4,00 đương lượng) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 4-(4-[[4-(3R)-3-metyl piperazin-1-yl]metyl]-3-(triflometyl)phenyl)morpholin (200mg, 0,580mmol, 1,00 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (71,0mg, 0,580mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (10mL), chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (500mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong

thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 229mg (hiệu suất 73%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl(2R)-2-metyl-4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR300MHz (CDCl₃) δ 7,57(d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 5,71-5,83 (m, 1H), 4,26 (br, 1H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,55 (s, 2H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,79 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 538 [M+H]⁺.

Ví dụ 52: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-clo-6-(pyrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9m)

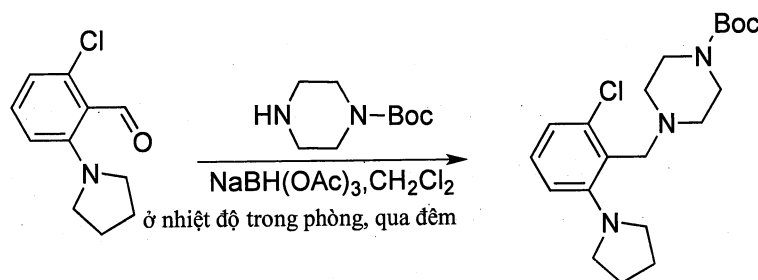


Bước 1: Điều chế hợp chất 2-clo-6-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt



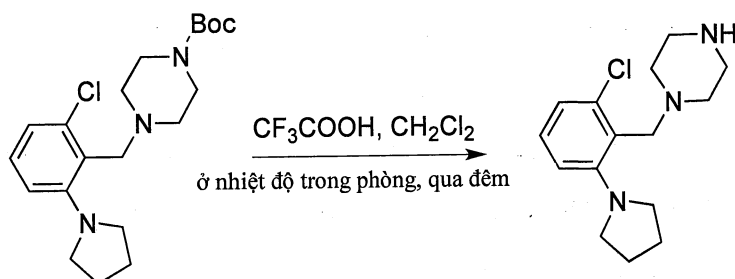
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2-clo-6-flobenzaldehyt (2,00g, 12,6mmol, 1,00 đương lượng), pyrolidin (1,34g, 18,8mmol, 1,49 đương lượng), kali cacbonat (4,34g, 31,4mmol, 2,49 đương lượng), và dimetyl sulfoxit (20mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong bồn dầu. Tiếp đó được pha loãng với H₂O (20mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằngdiclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng H₂O (3 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/15) tạo ra 1,40g (hiệu suất 53%) hợp chất 2-clo-6-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 10,49 (s, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 3,14-3,19 (m, 4H), 1,94-2,02 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 210 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[2-clo-6-(pyrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2-clo-6-(pyrrolidin-1-yl)benzaldehyt (1,40g, 6,68mmol, 1,10 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,13g, 6,07mmol, 1,00 đương lượng), 1,2-dicloetan (20mL). Hỗn hợp được khuấy 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxybôhydrua (3,85g, 18,2mmol, 2,99 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với 1,2-dicloetan (20mL). Dung dịch tạo thành được rửa bằng H₂O (2 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỡ (3/7) để tạo ra 1,95g (hiệu suất 77%) hợp chất tert-butyl 4-[[2-clo-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, *m/z*): 380 [M+H]⁺.

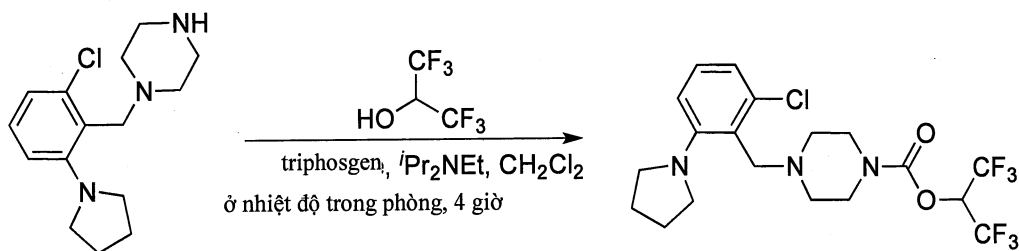
Bước 3: Điều chế hợp chất 1-[[2-clo-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[2-clo-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (500mg, 1,32mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (10mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Axit trifloaxetic (1mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 490mg (thô) hợp

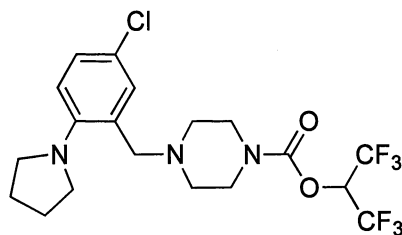
chất 1-[[2-clo-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 280 $[M+H]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-clo-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9m)

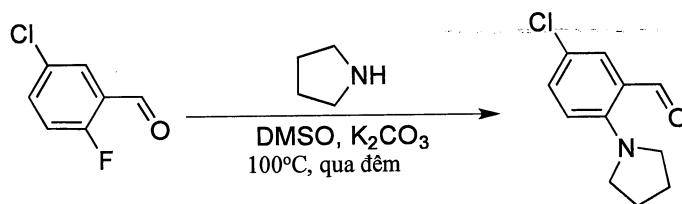


Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (126mg, 0,750mmol, 1,00 đương lượng), triphosgen (74,0mg, 0,250mmol, 0,33 đương lượng), diclometan (10mL). Hợp chất N, N-diisopropyletylamin (290mg, 2,24mmol, 2,99 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hợp chất 1-[[2-clo-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin (210mg, 0,750mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với H₂O (10mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng H₂O (3 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/3). Sản phẩm thô (245mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5 μ m; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 119mg (hiệu suất 33%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-clo-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,06-7,14 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 5,70-5,83 (m, 1H), 3,76 (br,2H), 3,48 (br, 4H), 3,16-3,20 (m, 4H), 2,50-2,56 (m, 4H), 1,85-1,95 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 474 $[M+H]^+$.

Ví dụ 53: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-clo-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9n)

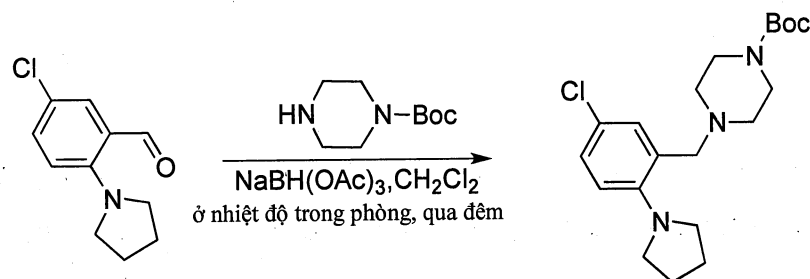


Bước 1: Điều chế hợp chất 5-clo-2-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt



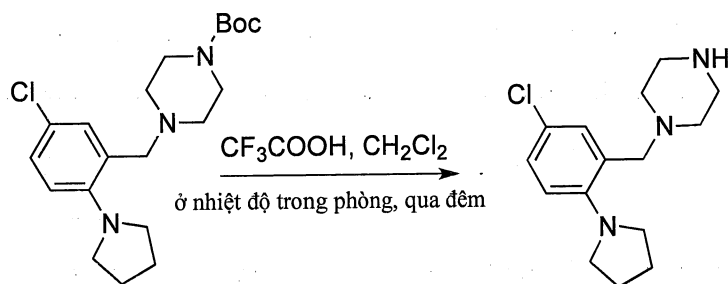
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 5-clo-2-flobenzaldehyt (2,00g, 12,6mmol, 1,00 đương lượng), pyrolidin (1,34g, 18,8mmol, 1,49 đương lượng), kali cacbonat (4,34g, 31,4mmol, 1,92 đương lượng), và dimetyl sulfoxit (10mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong bồn dầu và được pha loãng với H₂O (20mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng H₂O (3 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/10) tạo ra 1,80g (hiệu suất 68%) hợp chất 5-clo-2-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt dưới dạng dầu màu nâu. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 10,05 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,267-7,31 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,29-3,37 (m, 4H), 1,95-2,04 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 210 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[5-clo-2-(pyrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



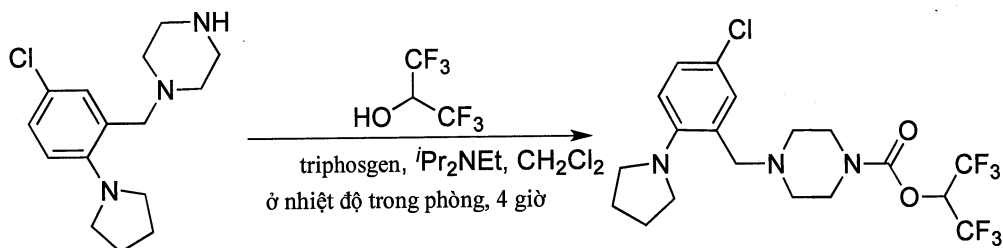
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 5-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzaldehyt (1,80g, 8,58mmol, 1,10 đương lượng), hợp chất tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,45g, 7,79mmol, 1,00 đương lượng), 1,2-dicloetan (20mL). Hỗn hợp được khuấy 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxybohđrua (4,96g, 23,4mmol, 3,01 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng H_2O (2 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỡ (1/4) tạo ra 2,50g (hiệu suất 77%) hợp chất tert-butyl 4-[[5-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-[[5-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin



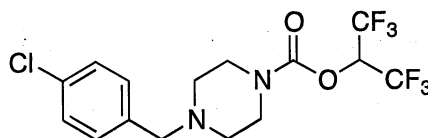
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[5-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (500mg, 1,32mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (10mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . Axit trifloaxetic (1mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C . Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm tạo ra 490mg (thô) hợp chất 1-[[5-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (ESI, m/z): 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9n)

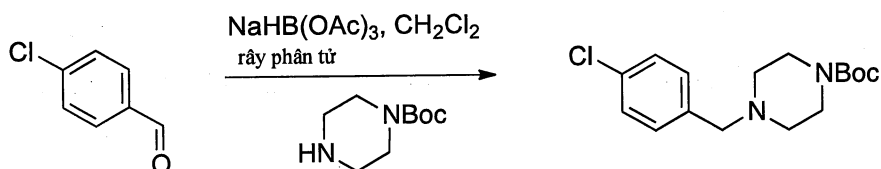


Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (126mg, 0,750mmol, 1,00 đương lượng), triphosgen (74,0mg, 0,250mmol, 0,33 đương lượng), diclometan (10mL). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (290mg, 2,24mmol, 2,99 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hợp chất 1-[[5-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin (210mg, 0,750mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với H₂O (10mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng H₂O (3 x 5mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/3). Sản phẩm thô (150mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 51,5mg (hiệu suất 14%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 6H), 3,10-3,14 (m, 4H), 2,46-2,49 (m, 4H), 1,86-1,96 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 474 [M+H]⁺.

Ví dụ 54: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9o)

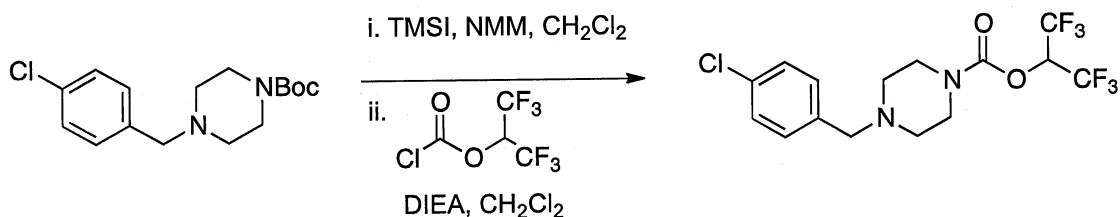


Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat



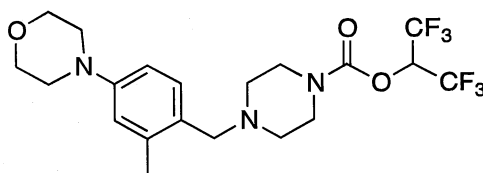
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clobenzaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (800mg, 96%): ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,39 – 7,23 (m, 5H), 3,53 – 3,41 (m, 6H), 2,44 – 2,36 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9o)

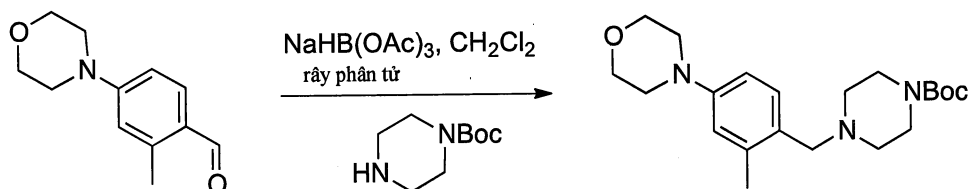


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 (24mg, 24%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,26 – 7,11 (m, 5H), 5,68 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 6H), 2,36 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 55: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-metyl-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9p)

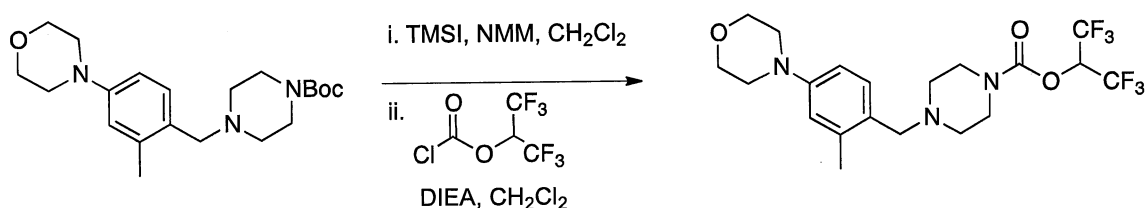


Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(2-metyl-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat



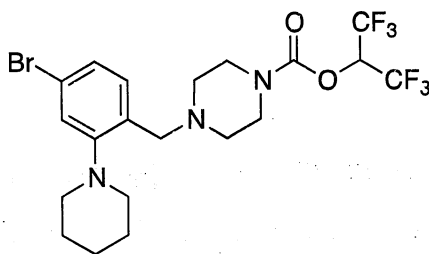
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 2-metyl-4-morpholinobenzaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (130mg, 16%): ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,78 – 6,73 (m, 1H), 6,71 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 4H), 3,41 (s, 6H), 3,20 – 3,13 (m, 4H), 2,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 7H), 1,48 (s, 9H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-metyl-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9p)

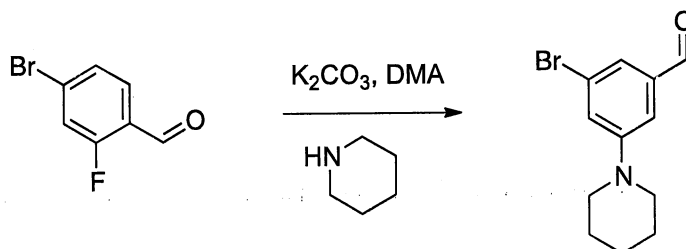


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 1 *tert*-butyl 4-(2-metyl-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 (25mg, 20%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,80 – 6,70 (m, 3H), 5,78 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,92 – 3,85 (m, 4H), 3,58 – 3,49 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,21 – 3,14 (m, 4H), 2,45 (dt, $J = 10,2, 4,9$ Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 56: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-bromo-2-(piperidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9q)

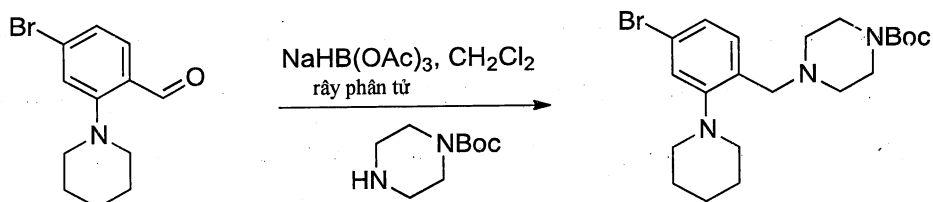


Bước 1: Điều chế hợp chất 3-bromo-5-(piperidin-1-yl)benzaldehyt



Lọ nhỏ miệng có ren 20mL được nạp hợp chất 4-bromo-2-florobenzaldehyt (200mg, 0,985mmol), piperadin (116 μ L, 1,19mmol), và DMA (1mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong EtOAc và được chiết bằng nước muối (3 lần). Chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel (từ 0% đến 20% EtOAc trong hexan) và tạo ra hợp chất 4-bromo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzaldehyt (242g, 92%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 2H), 4 (m, 4H), 1,78 (m, 4H), 1,71 – 1,60 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

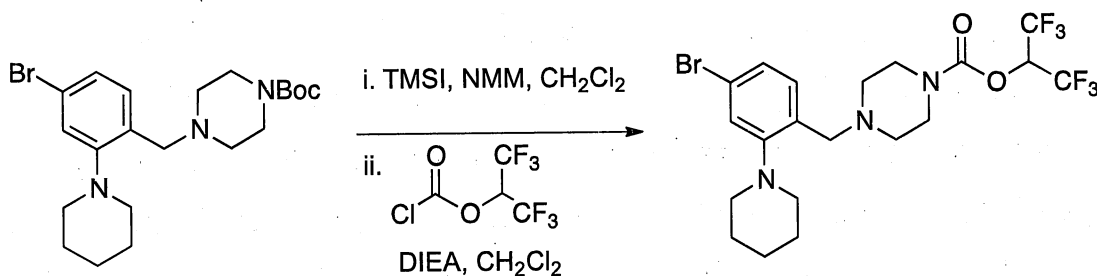
Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(4-bromo-2-(piperidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 5-phenylisoxazol-3-carbaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (302mg, 92%): ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,46 – 3,38 (m,

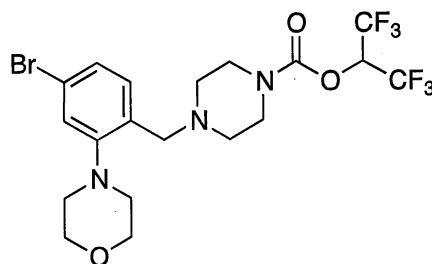
7H), 2,93 – 2,81 (m, 7H), 2,46 – 2,38 (m, 6H), 1,78 – 1,63 (m, 8H), 1,66 – 1,52 (m, 5H), 1,48 (s, 12H). LCMS (ESI, m/z): 538 $[M+H]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-bromo-2-(piperidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9q)

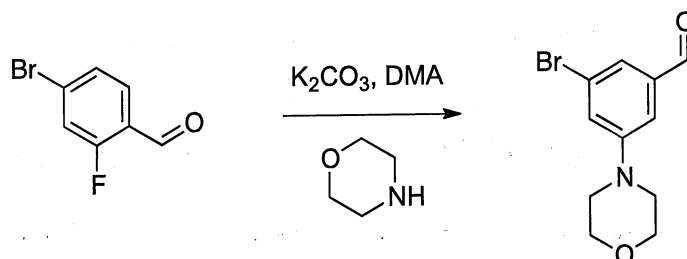


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-((5-phenylisoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 (19mg, 24%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 5,68 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 6H), 2,79 – 2,71 (m, 4H), 2,45 – 2,35 (m, 4H), 1,67 – 1,46 (m, 5H). LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$.

Ví dụ 57: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-bromo-2-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9r)



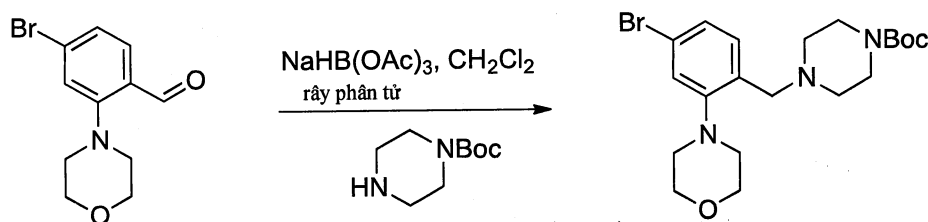
Bước 1: Điều chế hợp chất 3-bromo-5-morpholinobenzaldehyt



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-bromo-2-florobenzaldehyt (200mg, 0,985mmol) như được mô tả trong Ví dụ 56, Bước 1 (180mg, 68%). ^1H NMR

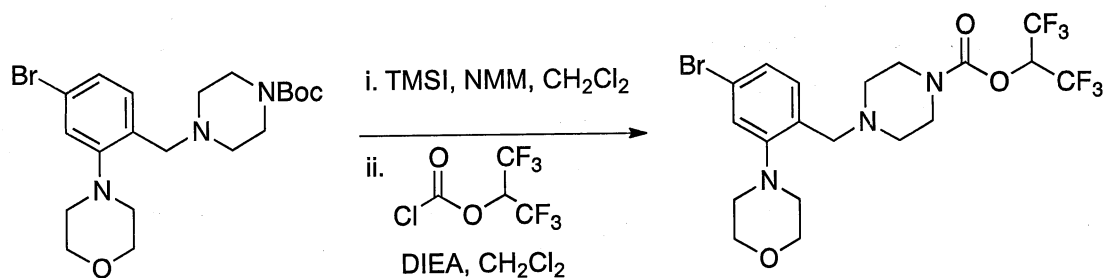
400 MHz (CDCl₃) δ 10,26 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 2H), 3,96 – 3,88 (m, 4H), 3,15 – 3,03 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 270 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(4-bromo-2-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat.



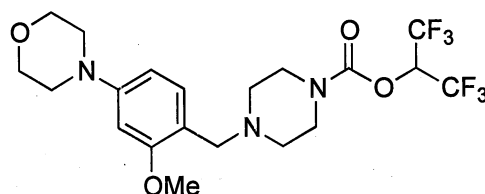
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 3-bromo-5-morpholinobenzaldehyt (200mg, 0,741mmol) như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (230mg, 71%). ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,92 – 2,85 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 1,38 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 440 [M+H]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-bromo-2-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9r)



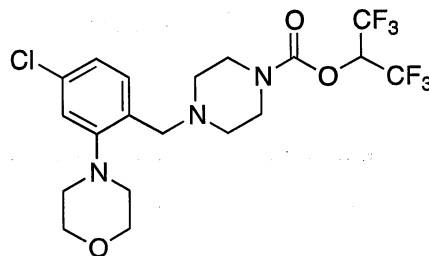
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(4-bromo-2-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (50mg, 0,147mmol) như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 (22mg, 28%). ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,36 – 7,18 (m, 3H), 5,82 – 5,70 (m, 1H), 3,88 – 3,80 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 2,99 – 2,91 (m, 4H), 2,49 (s, 4H). LCMS (ESI, m/z): 535 [M+H]⁺.

Ví dụ 58: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-metoxi-4-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9s)

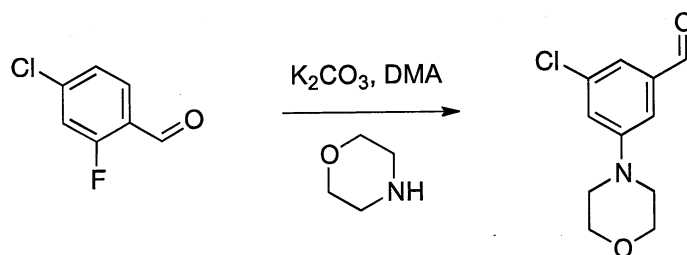


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 2-metoxi-4-morpholinobenzaldehyt và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,55 – 6,37 (m, 2H), 5,74 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,89 – 3,83 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,61 – 3,43 (m, 6H), 3,24 – 3,09 (m, 4H), 2,51–2,44 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 206,1 (cation morpholino-2-metoxibenzyl)

Ví dụ 59: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(4-clo-2-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9t)

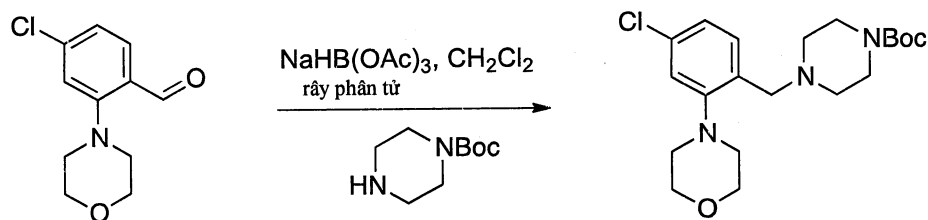


Bước 1: Điều chế hợp chất 3-clo-5-morpholinobenzaldehyt



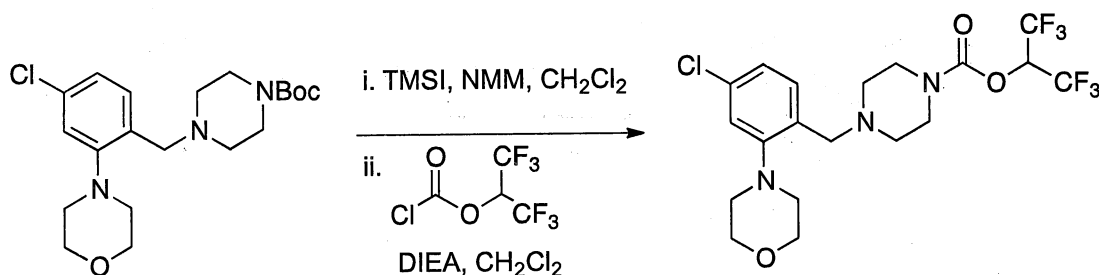
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-flo-benzaldehyt và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 56, Bước 1 (2,21g, 77%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,20 – 6,96 (m, 2H), 4,11 – 3,77 (m, 4H), 3,17 – 2,96 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clo-2-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat



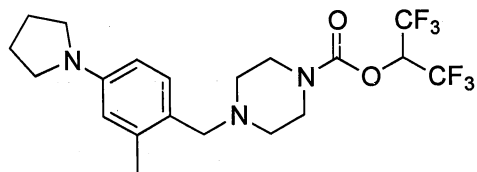
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-morpholinobenzaldehyt (2,21g, 9,79mmol) như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (2,73g, 70%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 3H), 3,88 – 3,82 (m, 8H), 3,53 (s, 3H), 3,43 – 3,37 (m, 6H), 3,02 – 2,95 (m, 8H), 2,42 (s, 4H), 1,48 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 4-(4-clo-2-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9t)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clo-2-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 (116mg, 86%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 2H), 5,74 (h, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 4H), 3,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 5H), 2,98 – 2,90 (m, 4H), 2,47 (dt, $J = 9,8, 5,1$ Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

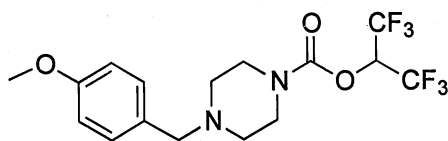
Ví dụ 60: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 4-(2-metyl-4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9u)



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 2-metyl-4-(pyrrolidin-1-yl)benzaldehyt và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,45 – 6,29 (m, 2H), 5,75 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 4H), 3,40 (s,

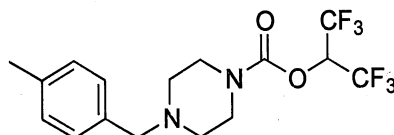
2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,46-2,38 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,02 – 1,94 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 454,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 61: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(4-metoxibenzyl)piperazin-1-carboxylat (9v)



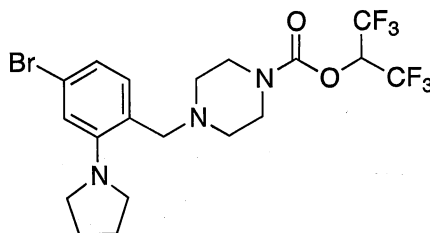
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 4-metoxibenzaldehyt và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,25 – 7,17 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 2H), 5,81 – 5,64 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,59 – 3,49 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,49 – 2,35 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 401,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 62: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(4-metylbenzyl)piperazin-1-carboxylat (9w)

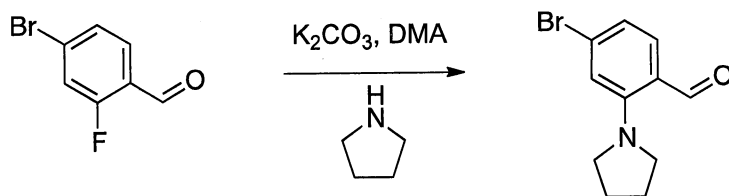


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ 4-metylbenzaldehyt và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,23 – 7,10 (m, 4H), 5,74 (hept, $J = 6,24$ Hz, 1H) 3,58-3,52 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,48-2,41 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), LCMS (ESI, m/z): 385,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 63: 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(4-bromo-2-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9x)

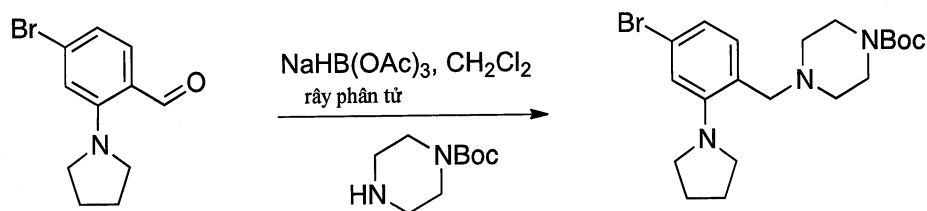


Bước 1: Điều chế hợp chất 4-bromo-2-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt



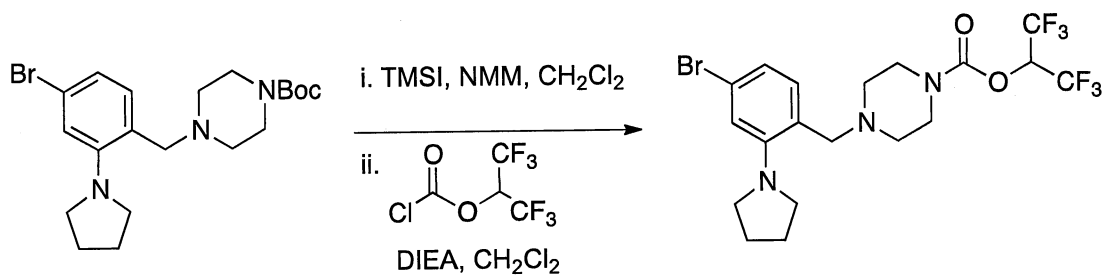
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-flo-benzaldehyt và pyroldin như được mô tả trong Ví dụ 56, Bước 1 (1,0 g, 80%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 10,04 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 3,41 – 3,33 (m, 4H), 2,02 (tt, $J = 5,1, 2,1$ Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(4-bromo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-bromo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (1,2 g, 72%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,31 – 7,23 (m, 1H), 7,02 – 6,93 (m, 2H), 3,50 – 3,37 (m, 6H), 3,23 (t, $J = 6,5$ Hz, 4H), 2,39 (m, 4H), 1,99 – 1,88 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

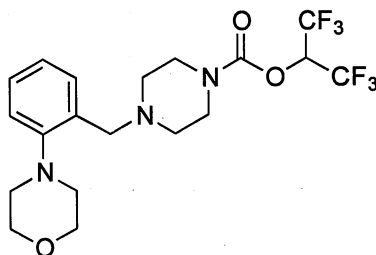
Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-bromo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9x)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(4-bromo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,26 (dd, $J = 8,1, 3,7$ Hz, 1H), 7,05 – 6,95 (m,

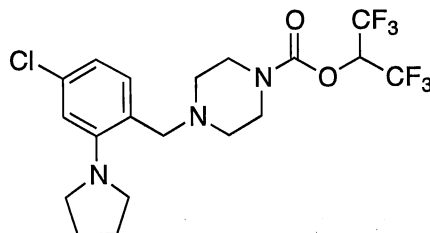
2H), 5,79 (hept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,62 – 3,44 (m, 6H), 3,27 – 3,18 (m, 4H), 2,53 – 2,41 (m, 4H), 2,01 – 1,88 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$.

Ví dụ 64: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9y)

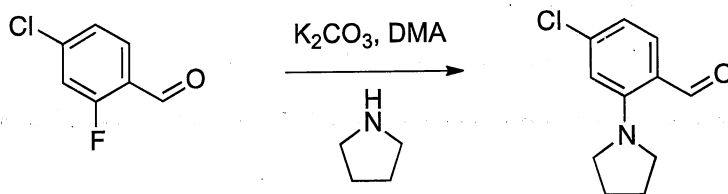


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 2-morpholinobenzaldehyt và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,44 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,13 (dd, $J = 13,2, 7,3$ Hz, 2H), 5,78 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,92 – 3,82 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,56-3,50 (m, 4H), 3,05 – 2,94 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 456,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 65: 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9z)

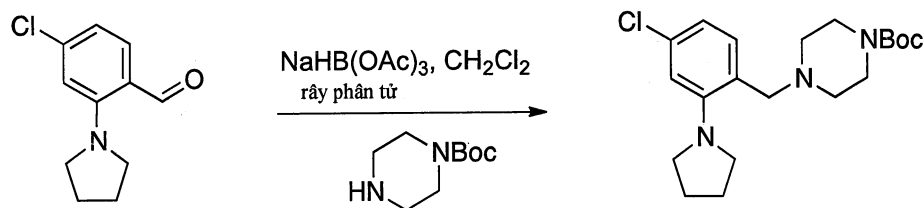


Bước 1: Điều chế hợp chất 4-clo-2-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt



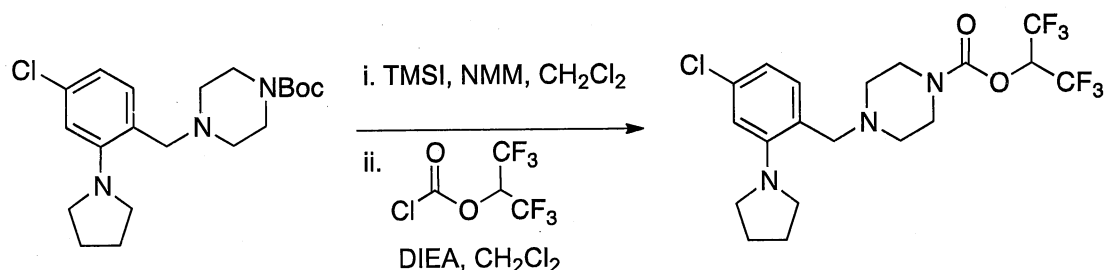
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-flobenzaldehyt và pyrolidin theo quy trình đại diện trong ví dụ 56, Bước 1: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 10,04 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,41 – 3,33 (m, 4H), 2,06 – 1,96 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 210 $[M+H]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clo-2-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat



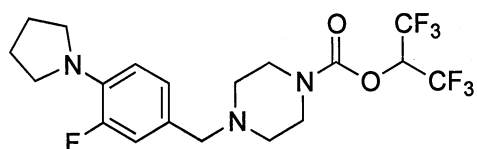
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clo-2-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat theo quy trình đại diện trong ví dụ 40, Bước 1: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,24 (ddd, $J = 6,5, 4,2, 2,1$ Hz, 4H), 2,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H), 1,94 (td, $J = 5,5, 4,8, 2,9$ Hz, 4H), 1,47 (d, $J = 1,4$ Hz, 9H). LCMS (ESI, m/z): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9z)



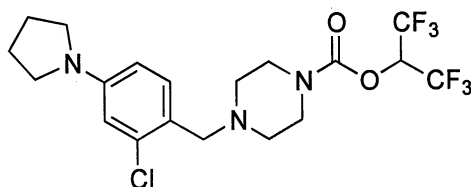
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clo-2-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, bước 2: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,34 – 7,26 (m, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 2H), 5,78 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,61 – 3,54 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,27 – 3,19 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,00 – 1,87 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 66: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(3-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9aa)

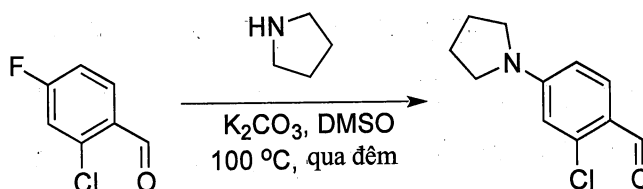


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 3-flo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,03 – 6,81 (m, 2H), 6,60 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,74 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,563-3,53 (m, 4H), 3,46 – 3,29 (m, 6H), 2,51-2,36 (m, 4H), 2,06 – 1,83 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 67: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-clo-4-(pyrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9ab)

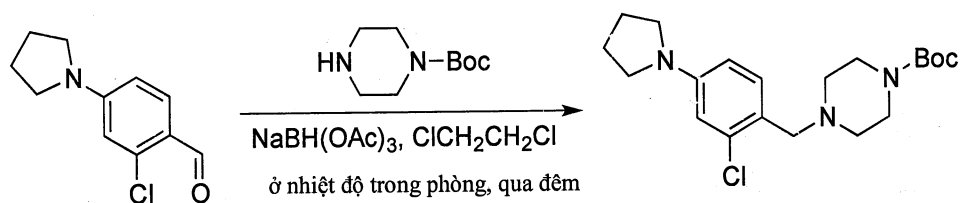


Bước 1: Điều chế hợp chất 2-clo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt



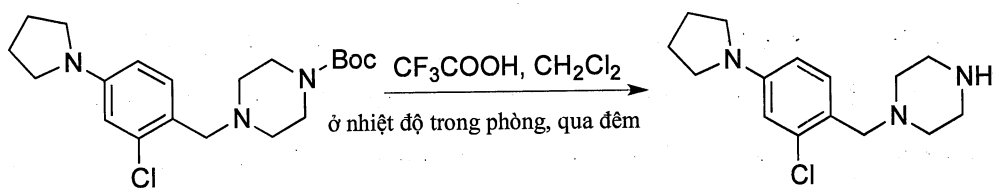
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2-clo-4-flobenzaldehyt (2,50g, 15,8mmol, 1,00 đương lượng), pyrolidin (2,20 g, 30,9mmol, 2,00 đương lượng), kali cacbonat (4,40 g, 31,8mmol, 2,00 đương lượng), DMSO (50mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C, được pha loãng với H_2O (50mL), được chiết bằngetyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (20/80) tạo ra 2,40g (hiệu suất 73%) hợp chất 2-clo-4-(pyrolidin-1-yl)benzaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: (ESI, m/z): 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-[[2-clo-4-(pyrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



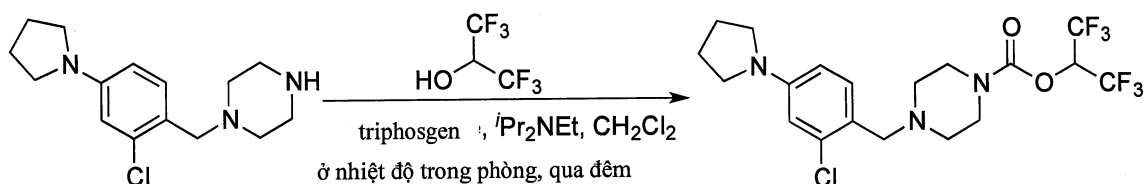
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2-clo-4-(pyrrolidin-1-yl)benzaldehyt (0,600g, 2,86mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,590g, 3,15mmol, 1,10 đương lượng), 1,2-dicloetan (15mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua (1,80 g, 8,49mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (10mL), được chiết bằngdiclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (20/80) tạo ra 0,900g (hiệu suất 83%) hợp chất tert-butyl 4-[[2-clo-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu. LCMS (ESI, *m/z*): 380 [M+H]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-[[2-clo-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin



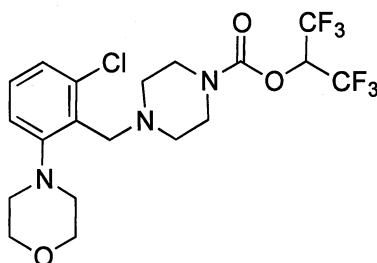
Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[2-clo-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (0,270g, 0,710mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (10mL). Axit trifloaxetic (3,00g, 26,3mmol, 37,00 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 0,160g (thô) hợp chất 1-[[2-clo-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, *m/z*): 280 [M+H]⁺.

Bước 4: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-clo-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9ab)

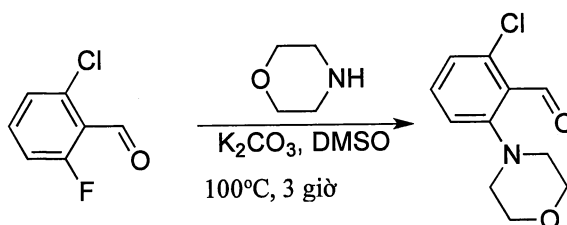


Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất triphosgen (119mg, 0,400mmol, 0,70 đương lượng), diclometan (15mL). Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluopropan-2-ol (193mg, 1,15mmol, 2,00 đương lượng) và N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (592mg, 4,58mmol, 8,00 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 1-[[2-clo-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin (160mg, 0,570mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (10mL), được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (300mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 106mg (hiệu suất 39%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluopropan-2-yl 4-[[2-clo-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,40-6,44 (m, 1H), 5,71-5,80 (m, 1H), 3,54-3,56 (m, 6H), 3,23-3,33 (m, 4H), 2,47-2,52 (m, 4H), 1,96-2,04 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 474 [M+H]⁺.

Ví dụ 68: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluopropan-2-yl 4-[[2-clo-6-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9ac)

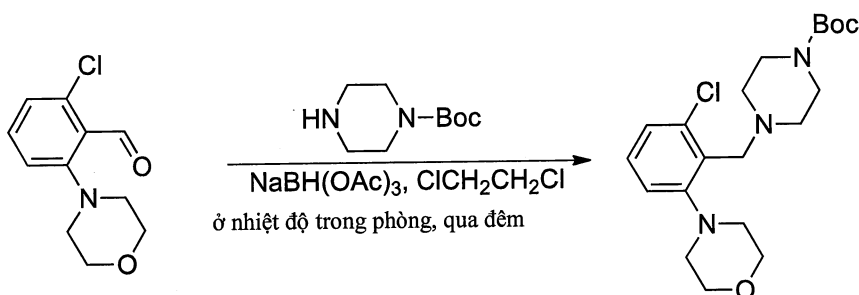


Bước 1: 2-clo-6-(morpholin-4-yl)benzaldehyt



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2-clo-6-flobenzaldehyt (8,00g, 50,5mmol, 1,00 đương lượng), morpholin (6,60g, 75,8mmol, 1,50 đương lượng), kali cacbonat (17,4g, 126mmol, 2,50 đương lượng), và dimetyl sulfoxit (50mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 100°C trong bồn dầu và tiếp đó được pha loãng với H₂O (50mL). Hỗn hợp tạo thành được chiết bằngetyl axetat (3 x 100mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng H₂O (2 x 50mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/9) tạo ra 5,00g (44%) hợp chất 2-clo-6-(morpholin-4-yl)benzaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, *m/z*): 226 [M+H]⁺.

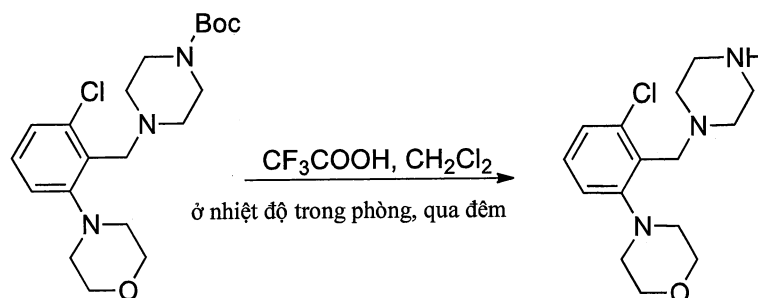
Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[2-clo-6-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2-clo-6-(morpholin-4-yl)benzaldehyt (1,34g, 5,92mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,00 g,

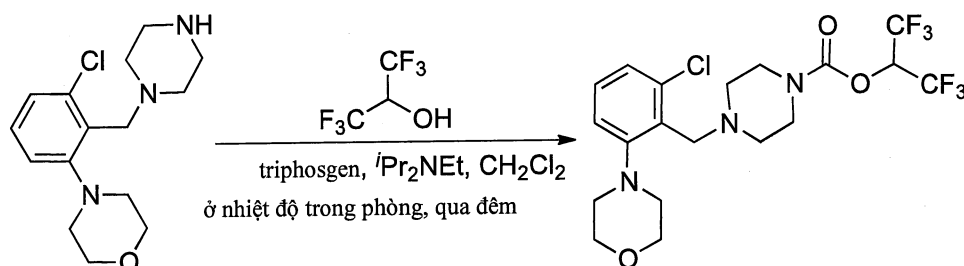
5,37mmol, 0,910 đương lượng), 1,2-dicloetan (30mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ. Hợp chất natri triaxetoxibohydrua (3,42g, 16,1mmol, 2,72 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với 1,2-dicloetan (20mL). Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng H₂O (2 x 30mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/2) tạo ra 1,80g (hiệu suất 77%) hợp chất tert-butyl 4-[[2-clo-6-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu. LCMS (ESI, *m/z*): 396 [M+H]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-[3-clo-2-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]morpholin



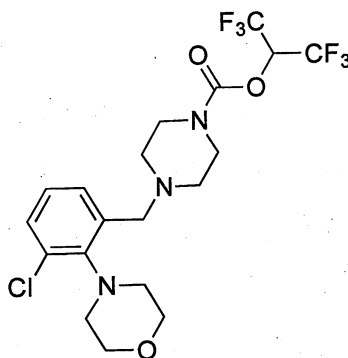
Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[2-clo-6-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (1,80g, 4,55mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (30mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và tiếp đó axit trifloaxetic (5mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 0,990g (thô) hợp chất 4-[3-clo-2-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]morpholin dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, *m/z*): 296 [M+H]⁺.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-clo-6-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9ac)

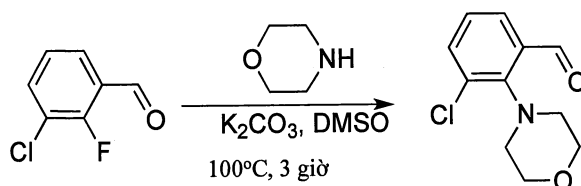


Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168mg, 1,00mmol, 0,99 đương lượng), triphosgen (99,0mg, 0,330mmol, 0,330 đương lượng), diclometan (10mL). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (471mg, 3,64mmol, 3,59 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hợp chất 4-[3-clo-2-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]morpholin (300mg, 1,01mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với H₂O (30mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/1). Sản phẩm thô (204mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5 μ m; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 273mg (hiệu suất 55%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[[2-clo-6-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,17-7,25 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 2H), 5,73-5,86 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 6H), 3,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,00 (br, 4H), 2,60 (br, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 490 [M+H]⁺.

Ví dụ 69: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[[3-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (ad)

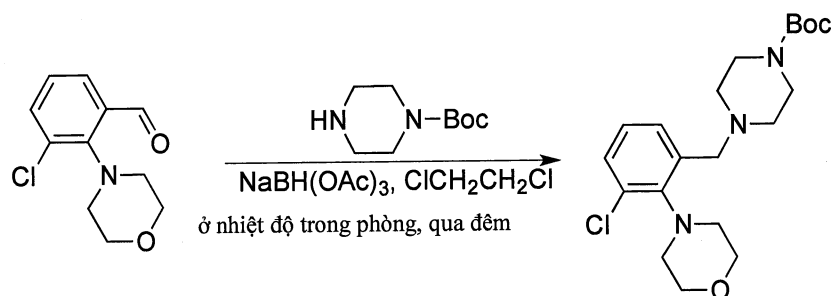


Bước 1: Điều chế hợp chất 3-clo-2-(morpholin-4-yl)benzaldehyt

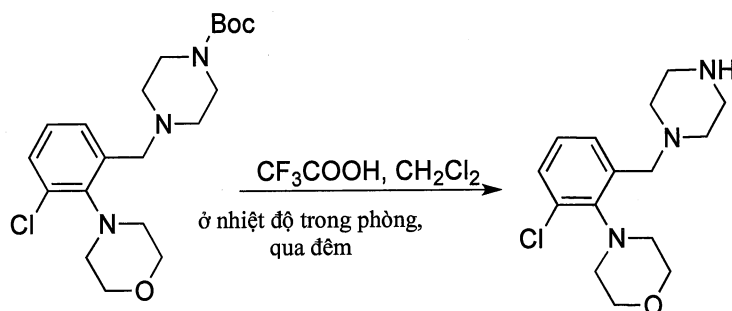


Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 3-clo-2-flobenzaldehyt (3,00g, 18,9mmol, 1,00 đương lượng), morpholin (2,50g, 28,7mmol, 1,52 đương lượng), kali cacbonat (6,50g, 47,0mmol, 2,49 đương lượng), và dimetyl sulfoxit (30mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 100°C trong bồn dầu và được pha loãng với H₂O (30mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng H₂O (2 x 50mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/20) tạo ra 1,40g (hiệu suất 33%) hợp chất 3-clo-2-(morpholin-4-yl)benzaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, *m/z*): 226 [M+H]⁺.

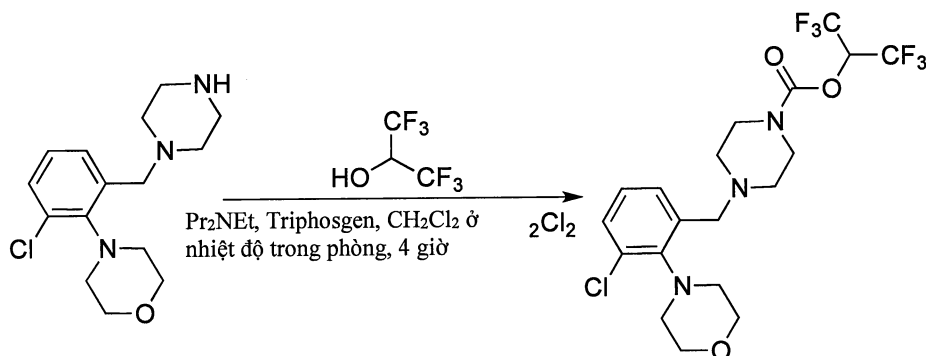
Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[3-metyl-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 3-metyl-2-(morpholin-4-yl)benzaldehyt (1,34g, 6,51mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,00g, 5,37mmol, 0,82 đương lượng), 1,2-diclometan (30mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ. Natri triaxetoxibohydrua (3,42 g, 16,1mmol, 2,48 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với 1,2-diclometan (30mL). Dung dịch tạo thành này được rửa bằng H₂O (2 x 30mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/3) tạo ra 0,800g (hiệu suất 34%) hợp chất tert-butyl 4-[[3-metyl-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu đỏ nhạt. LCMS (ESI, *m/z*): 396 [M+H]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-[2-clo-6-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]morpholin

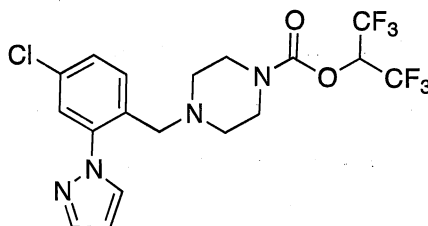
Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[3-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (800mg, 2,02mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (15mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Axit trifloaxetic (2,5mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 580mg (thô) hợp chất 4-[2-clo-6-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]morpholin dưới dạng dầu không màu. LCMS (ESI, m/z): 296 $[M+H]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[3-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9ad)

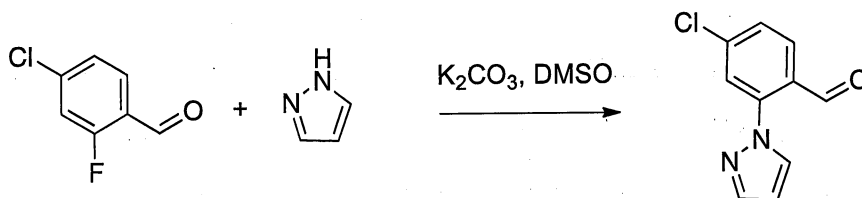
Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (168mg, 1,00mmol, 1,02 đương lượng), triphosgen (99,0mg, 0,330mmol, 0,33 đương lượng), diclometan (10mL). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (471mg, 3,64mmol, 3,72 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hợp chất 4-[2-clo-6-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]morpholin (290mg, 0,980mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ

trong phòng và được pha loãng với nước (20mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/1). Sản phẩm thô (313mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 134mg (hiệu suất 27%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[3-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt, ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,27 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 5,71-5,84 (m, 1H), 3,87-3,90 (m, 2H), 3,53-3,78 (m, 10H), 2,78 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,48-2,49 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 490 [M+H]⁺.

Ví dụ 70: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9ae)



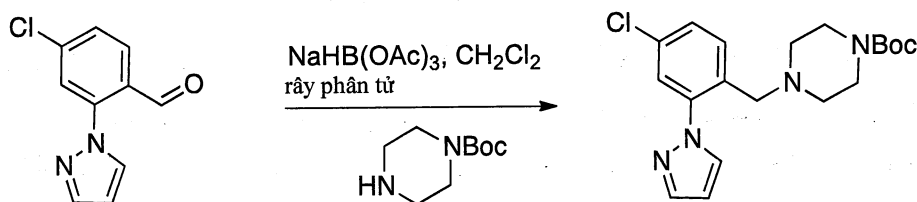
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-clo-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzaldehyt



Lọ nhỏ 20mL với miệng có ren được nạp hợp chất 4-bromo-2-flobenzaldehyt (500mg, 2,70mmol), pyrazol (258mg, 3,79mmol), và DMSO (3mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong thời gian 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong EtOAc và được chiết bằng nước muối (3 lần). Chất hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel (từ 0 đến 10% EtOAc trong hexan) và thu được hợp chất 4-clo-2-(1*H*-pyrazol-1-

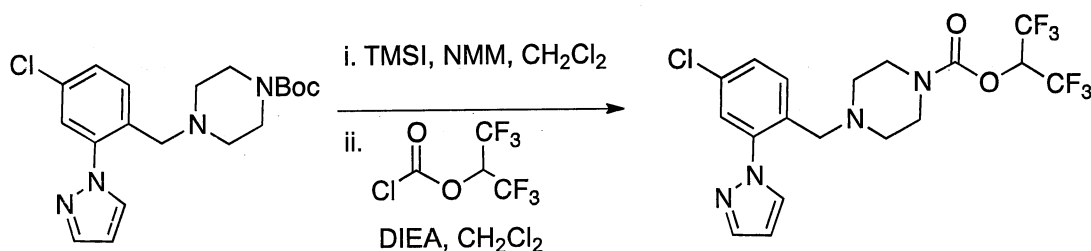
yl)benzaldehyt (350mg, 46%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 10,04 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 8,4, 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H). LCMS (ESI, m/z): 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clo-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat



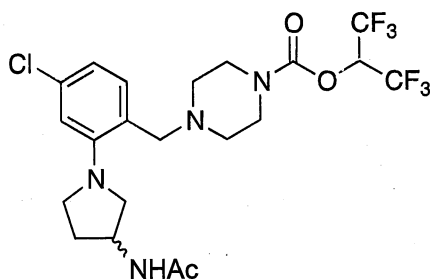
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzaldehyt (180mg, 0,871mmol) như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (210mg, 64%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,71 – 7,68 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 5,2, 3,0$ Hz, 3H), 7,32 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 2,8, 1,4$ Hz, 2H), 3,43 – 3,29 (m, 9H), 2,34 – 2,26 (m, 7H), 1,42 (s, 11H). LCMS (ESI, m/z): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9ae)

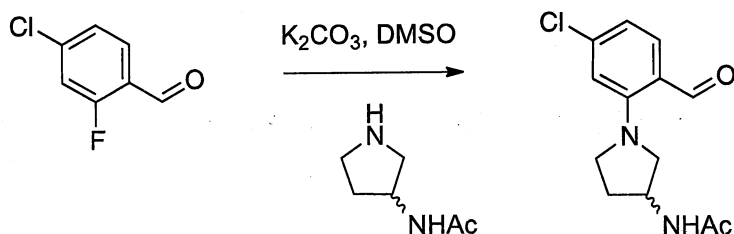


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clo-2-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (52mg, 0,158) như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2, (38mg, 53%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,49 – 6,43 (m, 1H), 5,74 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 6H), 2,44 – 2,34 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 71: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(3-axetamidopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9af)

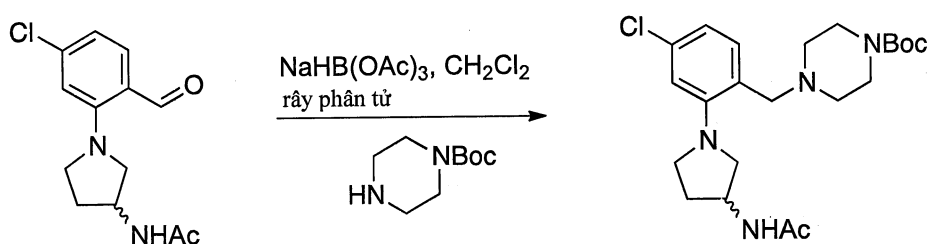


Bước 1: Điều chế hợp chất *N*-(1-(5-clo-2-formylphenyl)pyrrolidin-3-yl)axetamit



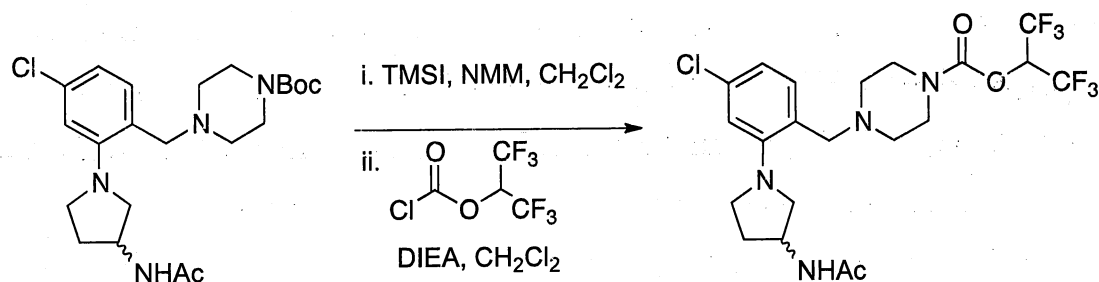
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-flo-benzaldehyt (500mg, 3,15mmol) như được mô tả trong Ví dụ 70, Bước 1 (646mg, 77%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 9,95 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,91 – 6,75 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,62 – 4,52 (m, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 3,37 – 3,22 (m, 2H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,06 – 2,00 (m, 2H), 1,99 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(2-(3-axetamidopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat



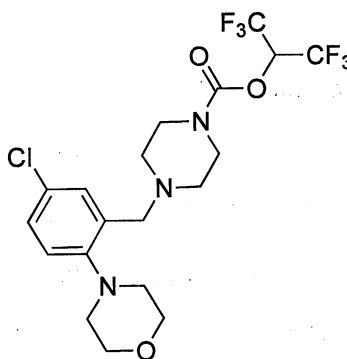
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *N*-(1-(5-clo-2-formylphenyl)pyrrolidin-3-yl)axetamit như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (346mg, 33%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 3H), 6,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,64 – 4,45 (m, 1H), 3,49 – 3,34 (m, 8H), 3,20 – 3,07 (m, 2H), 2,42 – 2,34 (m, 4H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(3-axetamidopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9af)

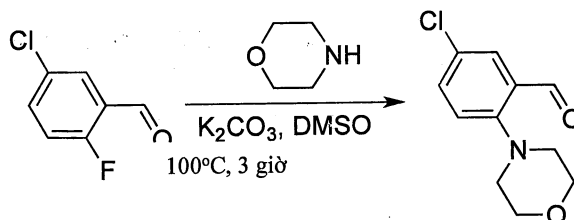


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(2-(3-axetamidopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 (35mg, 62%). ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,32 – 7,26 (m, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,76 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,61 – 4,48 (m, 1H), 3,60 – 3,52 (m, 4H), 3,51 – 3,43 (m, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,15 (td, *J* = 8,6, 5,3 Hz, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,91 – 1,78 (m, 1H). LCMS (ESI, *m/z*): 531 [M+H]⁺.

Ví dụ 72: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (ag)

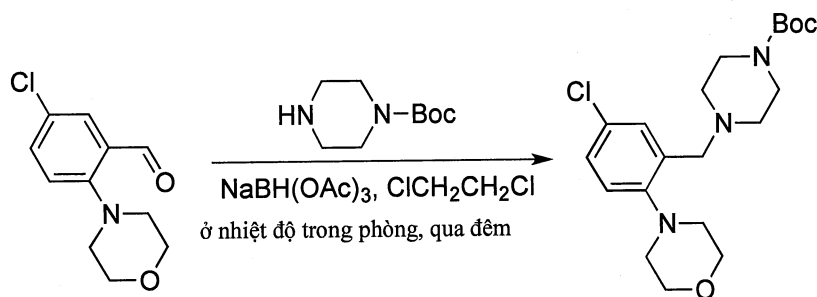


Bước 1: Điều chế hợp chất 5-clo-2-(morpholin-4-yl)benzaldehyt



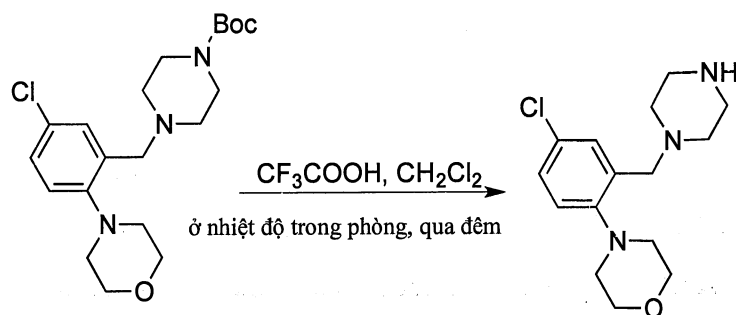
Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất 5-clo-2-flobenzaldehyt (3,00g, 18,9mmol, 1,00 đương lượng), morpholin (2,50g, 28,7mmol, 1,52 đương lượng), kali cacbonat (6,50g, 47,0mmol, 2,49 đương lượng), metyl sulfoxit (20mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong bồn dầu và được pha loãng với H₂O (50mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng H₂O (2 x 50mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/9) tạo ra 3,24g (hiệu suất 76%) hợp chất 5-clo-2-(morpholin-4-yl)benzaldehyt dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ESI, *m/z*): 226 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[5-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



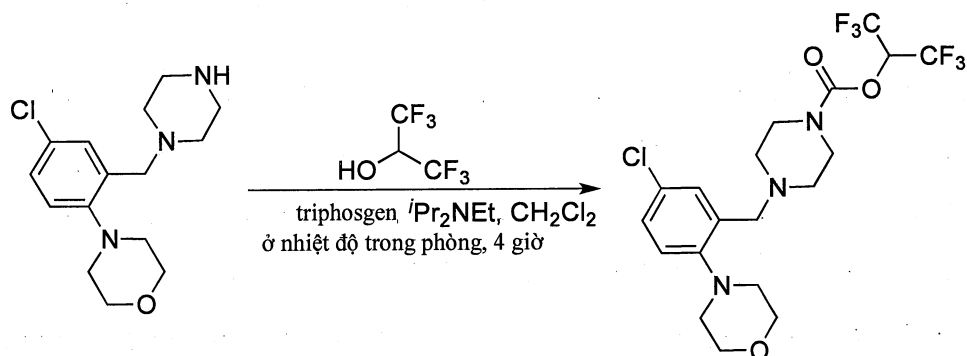
Bình đáy tròn được nạp hợp chất 5-clo-2-(morpholin-4-yl)benzaldehyt (1,60g, 7,09mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,20g, 6,43mmol, 0,910 đương lượng), 1,2-diclometan (20mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0,5 giờ. Natri triaxetoxibohydrua (4,09g, 19,3mmol, 2,72 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với H₂O (50mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (2 x 20mL), các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/4) tạo ra 2,90g (thô) hợp chất tert-butyl 4-[[5-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, *m/z*): 396 [M+H]⁺.

Bước 3: Hợp chất 4-[4-clo-2-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]morpholin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[5-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (2,90g, 7,32mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (35mL). Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và axit trifloaxetic (7mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được cô dưới áp suất giảm tạo ra 2,60g (thô) hợp chất 4-[4-clo-2-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl]morpholin dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 296 $[M+H]^+$.

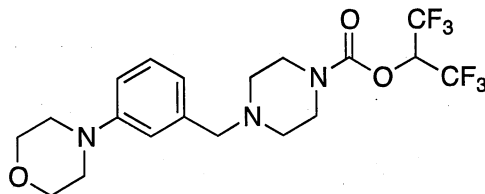
Bước 4: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (ag)



Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (168mg, 1,00mmol, 1,00 đương lượng), triphosgen (99,0mg, 0,330mmol, 0,33 đương lượng), diclometan (10mL). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (417mg, 3,23mmol, 3,18 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 4-[4-clo-2-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl]morpholin (300mg, 1,01mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước (20mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (2 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp

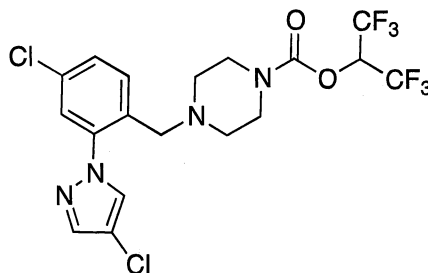
suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/3). Sản phẩm thô (206mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên NH₄HCO₃ trong nước (0,05%) Waters 2767-5; Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 91,9mg (hiệu suất 18%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 4H), 3,56 (br, 6H), 2,88-2,91 (m, 4H), 2,50 (br, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 490 [M+H]⁺.

Ví dụ 73: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(3-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9ah)

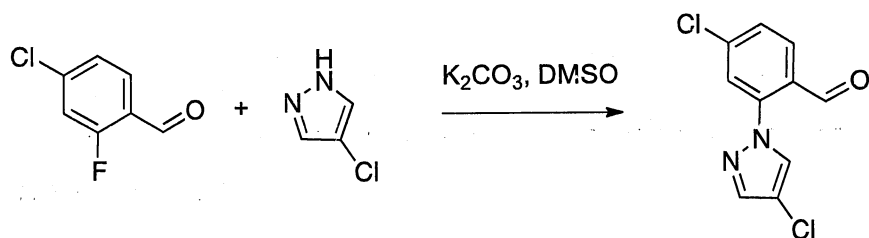


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 3-morpholinobenzaldehyt và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,16 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,84 – 6,73 (m, 3H), 5,68 (h, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,83 – 3,77 (m, 4H), 3,52 – 3,44 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,13 – 3,08 (m, 4H), 2,43-2,35 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 456,1 [M+1]⁺.

Ví dụ 74: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9ai)

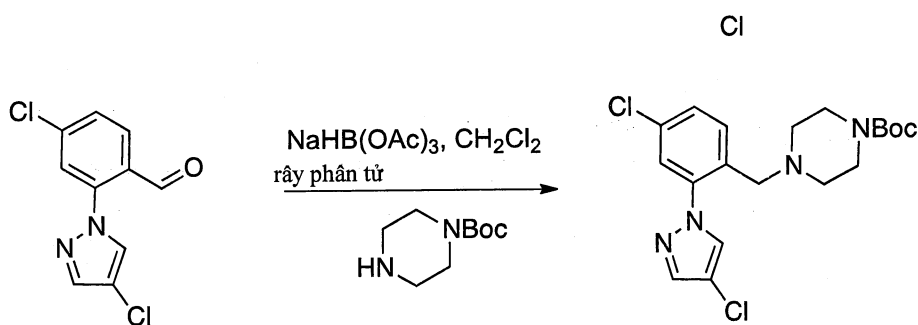


Bước 1: Điều chế hợp chất 4-clo-2-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)benzaldehyt



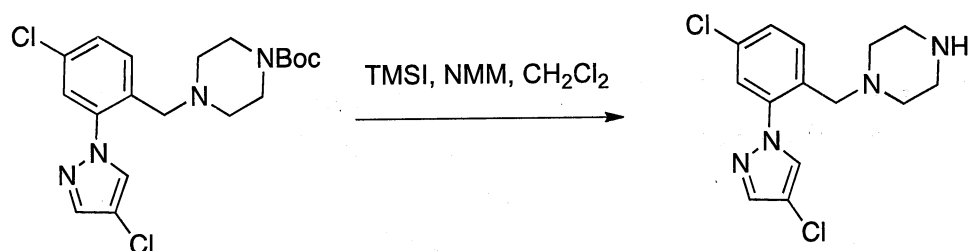
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-bromo-2-flobenzaldehyt và 4-chloropyrazol như được mô tả trong Ví dụ 70, Bước 1 (478mg, 63%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 10,08 – 10,01 (m, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 – 7,86 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clo-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clo-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat theo quy trình đại diện trong ví dụ 40, bước 1. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 6H), 2,38 – 2,31 (m, 4H), 1,45 (s, 10H). LCMS (ESI, m/z): 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

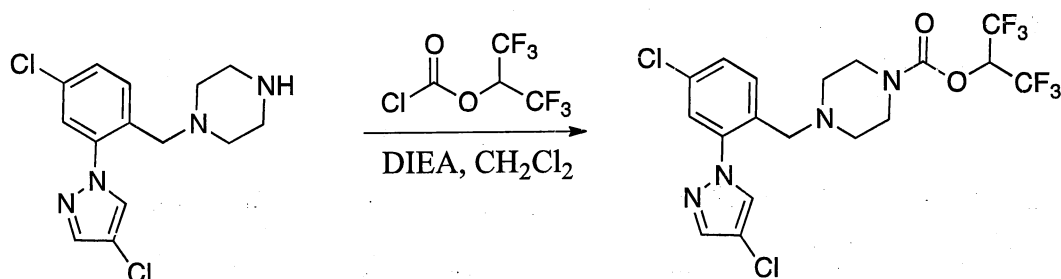
Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(4-clo-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(4-clo-2-(4-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 33, bước 3 (227mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H),

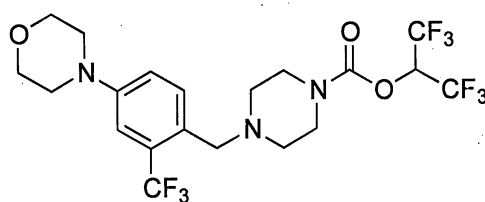
7,63 (s, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,84 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,37 (s, 4H). LCMS (ESI, m/z): 311 $[M+H]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9ai)

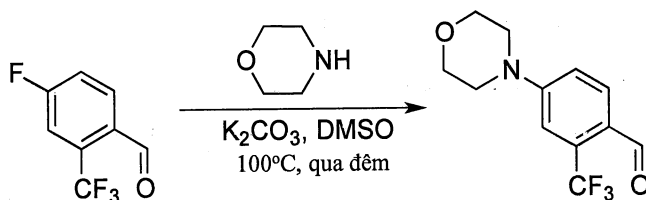


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 1-(4-clo-2-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin theo quy trình đại diện trong ví dụ 1, bước 2. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,75 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,53 (d, $J = 4,4$ Hz, 7H), 3,45 (s, 3H), 2,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 505 $[M+H]^+$.

Ví dụ 75: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (aj)



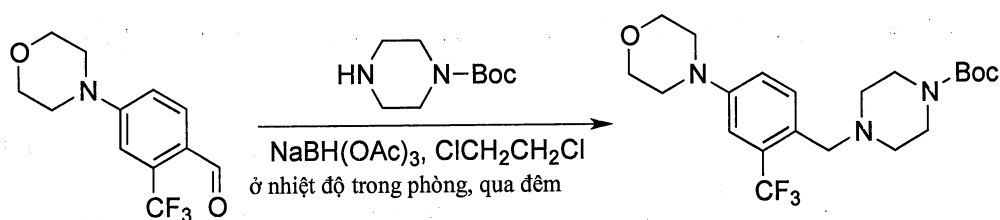
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)benzaldehyt



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 4-flo-2-(triflometyl)benzaldehyt (1,00g, 5,21mmol, 1,00 đương lượng), morpholin (0,500g, 5,74mmol, 1,10 đương lượng), kali cacbonat (1,40g, 10,1mmol, 2,00 đương lượng), DMSO (15mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C, được pha loãng với H_2O (10mL), được chiết

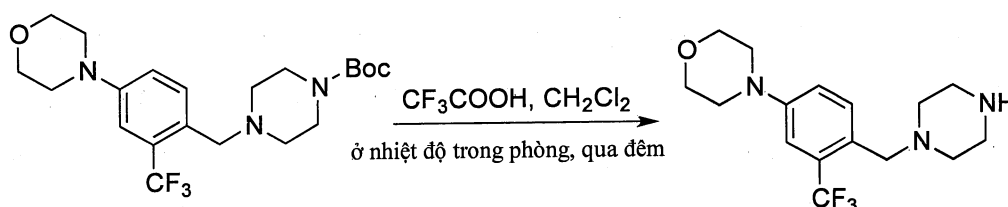
bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (1 x 50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (25/75) tạo ra 1,00g (hiệu suất 74%) hợp chất 4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)benzaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 260 $[M+H]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2(triflometyl)phenyl]metyl] piperazin-1-carboxylat



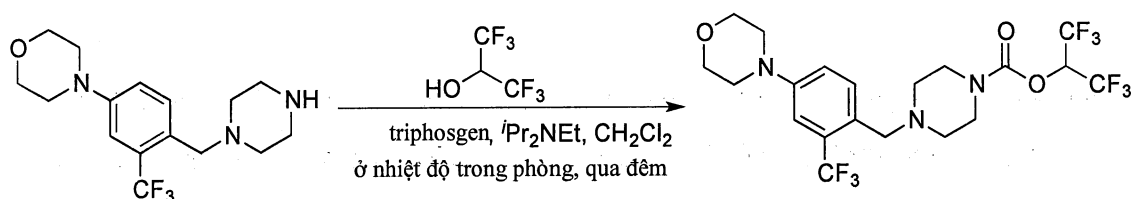
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 4-(morpholin-4-yl)-2(triflometyl)benzaldehyt (1,00g, 3,86mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,720g, 3,86mmol, 1,00 đương lượng), 1,2-dicloetan (15mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất natri triaxetoxibohydrua (2,40g, 11,3mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (10mL), được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (25/75) tạo ra 1,60g (hiệu suất 97%) hợp chất tert-butyl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2(triflometyl)phenyl]metyl] piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 430 $[M+H]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-[4-(piperazin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl]morpholin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (1,60g, 3,73mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (10mL). Axit trifloaxetic (3,10g, 27,2mmol, 7,30 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 1,00g (hiệu suất 81%) hợp chất 4-[4-(piperazin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl]morpholin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 330 $[M+H]^+$.

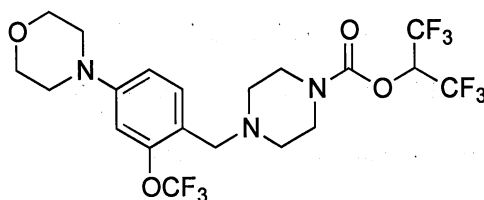
Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (aj)



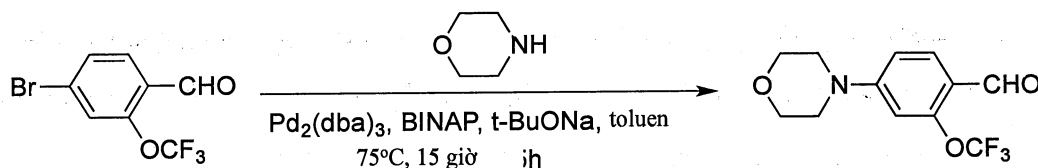
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất triphosgen (126mg, 0,420mmol, 0,70 đương lượng), diclometan (20mL), 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (204mg, 1,21mmol, 2,00 đương lượng) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (627mg, 4,86mmol, 8,00 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 4-[4-(piperazin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl]morpholin (200mg, 0,610mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (10mL), được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (300mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 57,4mg (hiệu suất 18%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-

(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 3,87 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,55-3,60 (m, 6H), 3,19 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,45-2,47 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 76: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometoxy)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9ak)

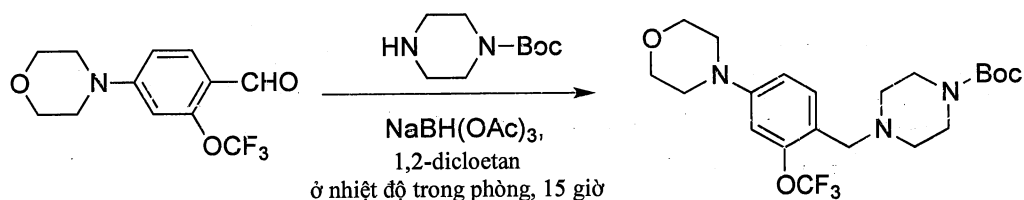


Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometoxy)benzaldehyt



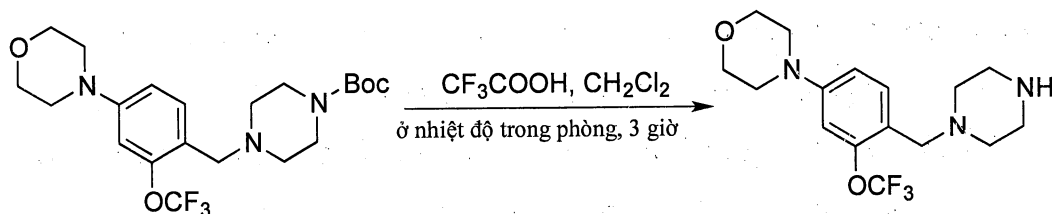
Bình đáy tròn 500mL được làm sạch và được giữ dưới khí trơ nitơ, sau đó được nạp hợp chất 4-bromo-2-(triflometoxy)benzaldehyt (8,00g, 29,7mmol, 1,00 đương lượng), morpholin (2,59g, 29,7mmol, 1,00 đương lượng), t-BuONa (4,28g, 44,5mmol, 1,50 đương lượng), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,36g, 1,49mmol, 0,05 đương lượng), BINAP (1,85g, 2,97mmol, 0,10 đương lượng), toluen (150mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ 75°C trong bồn dầu. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Dung dịch tạo thành được pha loãng với 50mL nước và được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/4) tạo ra 0,800g (hiệu suất 10%) hợp chất 4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometoxy)benzaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometoxy)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



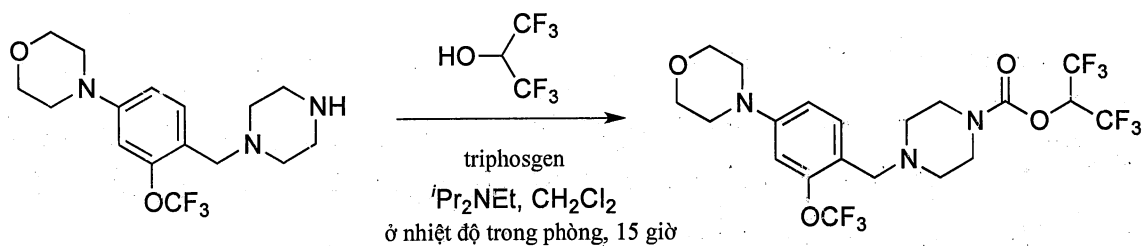
Lọ nhỏ 40mL được nạp hợp chất 4-(morpholin-4-yl)-2-(trifluoromethoxy)benzaldehyt (400mg, 1,45mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (270mg, 1,45mmol, 1,00 đương lượng), 1,2-dicloetan (15mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxhydroborat (925mg, 4,36mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Dung dịch tạo thành được pha loãng với 15mL nước. Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 15mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/3) tạo ra 590mg (hiệu suất 91%) hợp chất tert-butyl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 446 $[M+H]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-[4-(piperazin-1-ylmethyl)-3-(trifluoromethoxy)phenyl]morpholin



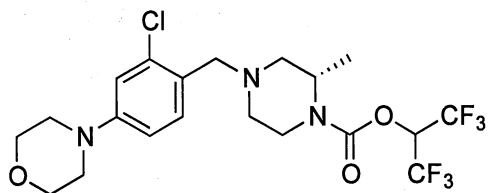
Bình đáy tròn 50mL được nạp dung dịch chứa hợp chất tert-butyl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (590mg, 1,32mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (15mL). Axit trifloaxetic (262mg, 2,30mmol, 1,74 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm tạo ra 445mg (thô) hợp chất 4-[4-(piperazin-1-ylmethyl)-3-(trifluoromethoxy)phenyl]morpholin dưới dạng dầu màu vàng nhớt. LCMS (ESI, m/z): 346 $[M+H]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometoxy)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (9ak)

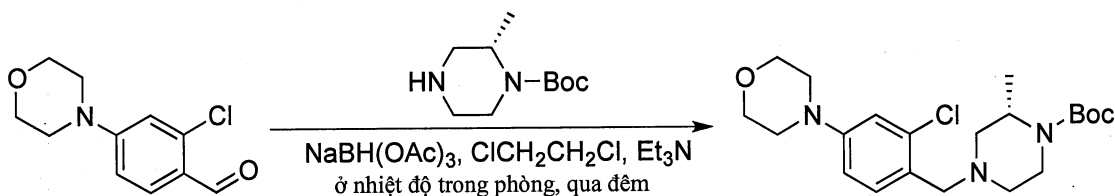


Bình đáy tròn 50mL được nạp dung dịch chứa hợp chất triphosgen (122mg, 0,410mmol, 0,71 đương lượng) trong diclometan (20mL). Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (195mg, 1,16mmol, 2,00 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (598mg, 4,63mmol, 7,99 đương lượng) được bổ sung tuần tự bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 4-[4-(piperazin-1-ylmetyl)-3-(triflometoxy)phenyl]morpholin (200mg, 0,580mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Dung dịch tạo thành được pha loãng với H_2O (15mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 15mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (381mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradient sau đây: 20% CH_3CN /80% Pha A tăng đến 80% CH_3CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH_3CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH_3CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH_3CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C_{18} , 19*150mm 5 μm ; Pha động: Pha A: NH_4HCO_3 trong nước (0,05%); Pha B: CH_3CN ; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 185mg (hiệu suất 59%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(triflometoxy)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74-6,83 (m, 2H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,86 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,16 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,46 (d, J = 4,2 Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 260 $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2]^+$.

Ví dụ 77: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2S)-4-[[2-clo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiperazin-1-carboxylat (9al)

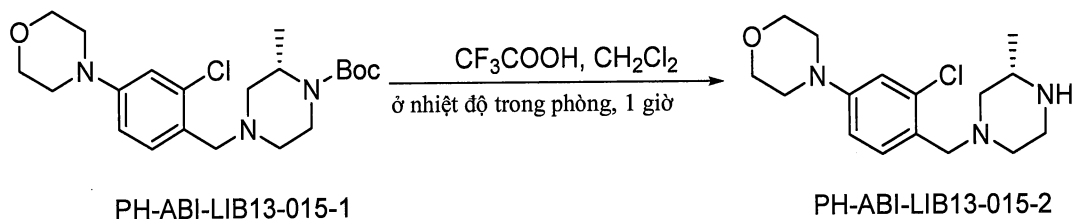


Bước 1: Hợp chất tert-butyl (2S)-4-[[2-clo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 2-clo-4-(morpholin-4-yl)benzaldehyt (0,800g, 3,54mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl (2S)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (0,783g, 3,91mmol, 1,10 đương lượng), 1,2-dicloetan (20mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua (2,26g, 10,7mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (30mL), được chiết bằng diclometan (3 x 30mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được chạy sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (25/75) tạo ra 1,20g (hiệu suất 74%) hợp chất tert-butyl (2S)-4-[[2-clo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, *m/z*): 410 [M+H]⁺.

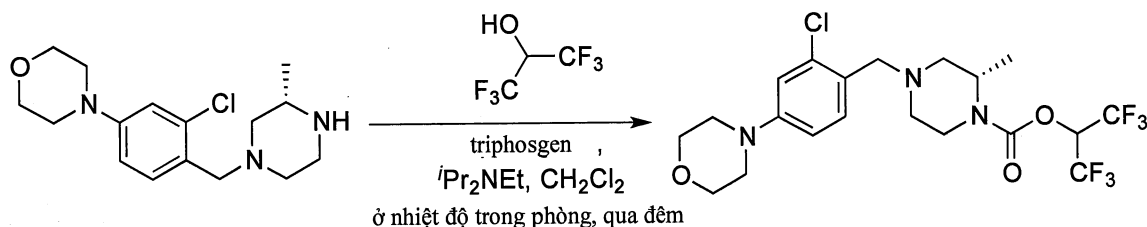
Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(3-clo-4-[[3(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]metyl]phenyl)morpholin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl (2S)-4-[[2-clo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiperazin-1-carboxylat (1,20g, 2,93mmol, 1,00 đương lượng), axit trifloaxetic (4mL), diclometan (20mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 0,910g (thô) hợp

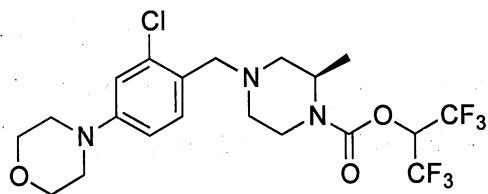
chất 4-(3-clo-4-[[[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]metyl]phenyl)morpholin dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 310 $[M+H]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2S)-4-[[2-clo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiperazin-1-carboxylat (9a)



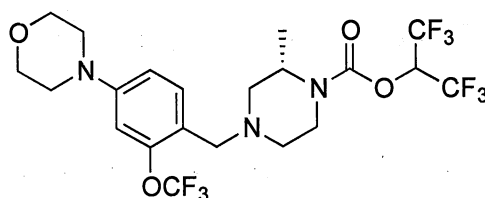
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất diclometan (20mL), triphosgen (86,0mg, 0,290mmol, 0,300 đương lượng). Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (163mg, 0,970mmol, 1,00 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (238mg, 1,84mmol, 1,90 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 4-(3-clo-4-[[[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]metyl]phenyl)morpholin (300mg, 0,970mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với H₂O (20mL), được chiết bằng diclometan (3 x 15mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (180mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradient sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 77,5mg (hiệu suất 15%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2S)-4-[[2-clo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ 7,28-7,30 (m, 1H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 5,73-5,79 (m, 1H), 4,26 (br, 1H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 5H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,25 (br, 1H), 3,15 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,66 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,28-2,31 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$.

Ví dụ 78: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl (2R)-4-[[2-clo-4-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]-2-metylpiperazin-1-carboxylat (9am)

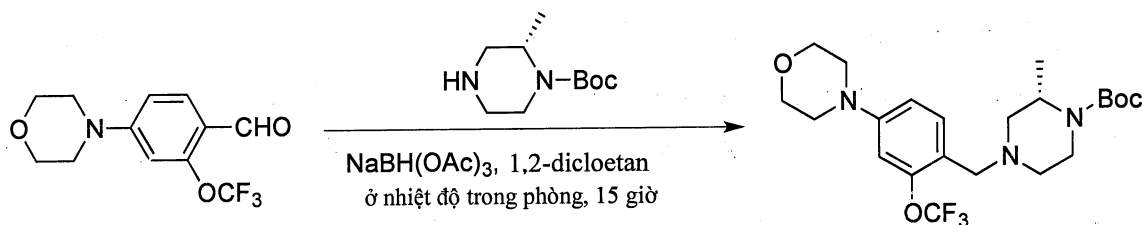


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 2-clo-4-(morpholin-4-yl)benzaldehyt và *tert*-butyl (2R)-2-metylpiperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 50: ^1H NMR 400MHz (CDCl₃) δ 7,28 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 4,26 (br, 1H), 3,85 (t, $J=4,8$ Hz, 5H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,25 (br, 1H), 3,15 (t, $J=4,8$ Hz, 4H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,66 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 2,28-2,31 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 1,30 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]⁺.

Ví dụ 79: Hợp chất (S)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 2-metyl-4-(4-morpholino-2-(triflometoxy)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9an)

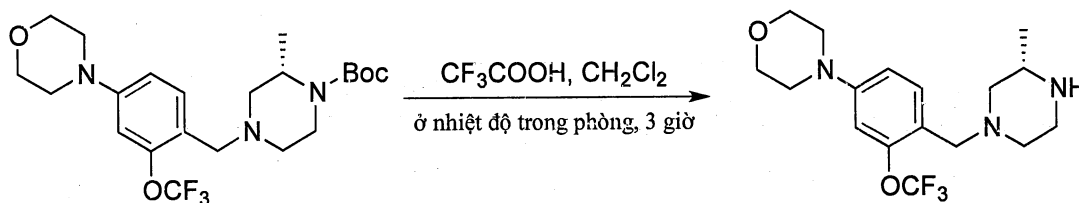


Bước 1: Điều chế hợp chất (S)-*tert*-butyl 2-metyl-4-(4-morpholino-2-(triflometoxy)benzyl)piperazin-1-carboxylat



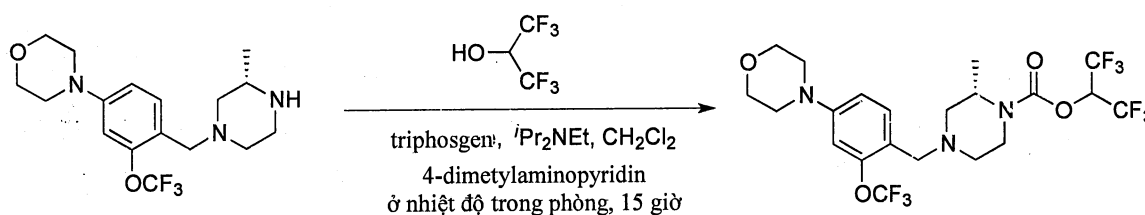
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 48, Bước 1 sử dụng hợp chất 4-morpholino-2-(triflometoxy)benzaldehyt: LCMS (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-4-(4-((3-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometoxy)phenyl)morpholin



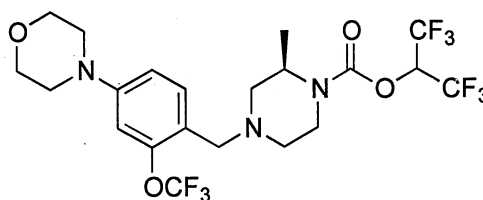
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 48, bước 2 sử dụng hợp chất 4-morpholino-2-(trifluoromethoxy)benzaldehyt: LCMS (ESI, m/z): 359 [M+H]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 2-metyl-4-(4-morpholino-2-(trifluoromethoxy)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9an)

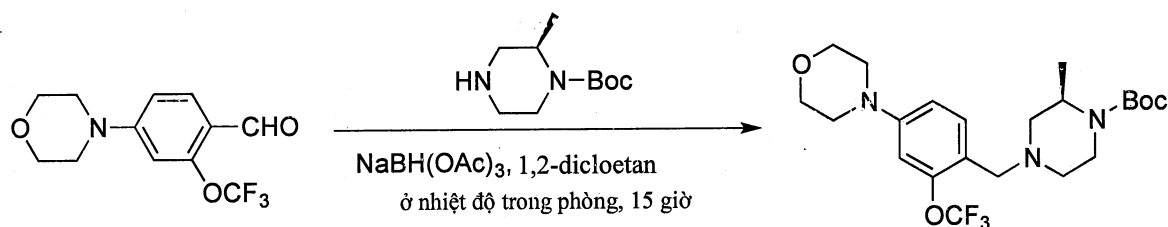


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 48, bước 3 sử dụng hợp chất 4-morpholino-2-(trifluoromethoxy)benzaldehyt: ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,83 (m, 2H), 5,70-5,82 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,86 (t, J = 4,8 Hz, 5H), 3,37-3,60 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 5H), 2,78 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,64 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 260 [M-C₉H₁₁F₆N₂O₂]⁺.

Ví dụ 80: (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 2-metyl-4-(4-morpholino-2-(trifluoromethoxy)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9ao)

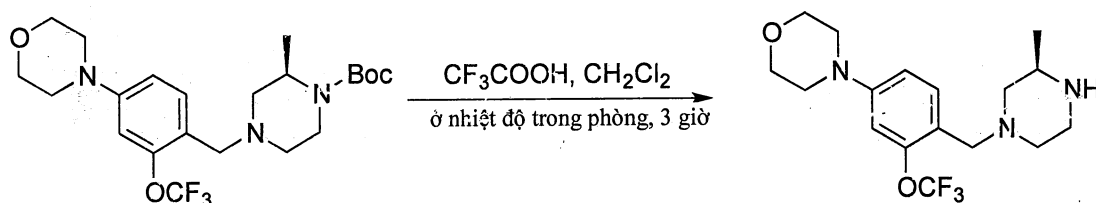


Bước 1: Điều chế hợp chất (R)-tert-butyl 2-metyl-4-(4-morpholino-2-(trifluoromethoxy)benzyl)piperazin-1-carboxylat



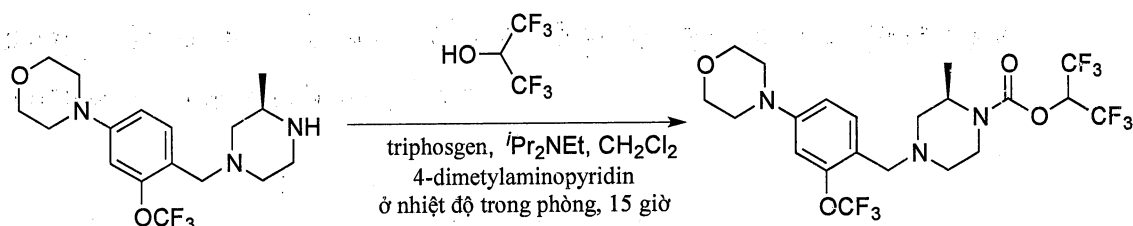
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 4-morpholino-2-(trifluoromethoxy)benzaldehyt theo quy trình đại diện trong ví dụ 50, Bước 1 (301mg, 90%): LCMS (ESI, m/z): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-4-(4-((3-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(trifluoromethoxy)phenyl)morpholin



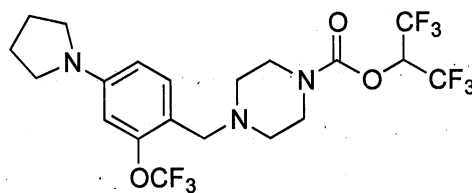
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất (R)-tert-butyl 2-methyl-4-(4-morpholino-2-(trifluoromethoxy)benzyl)piperazine-1-carboxylat theo quy trình đại diện trong ví dụ 50, bước 2: LCMS (ESI, m/z): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 2-metyl-4-(4-morpholino-2-(trifluoromethoxy)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9a)

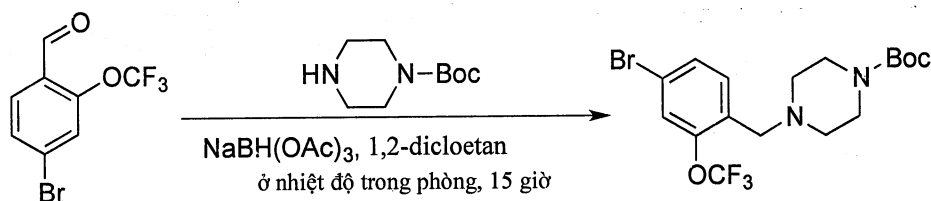


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ (R)-4-(4-((3-methylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(trifluoromethoxy)phenyl)morpholin theo quy trình đại diện trong ví dụ 50, bước 3 (120mg, 58%): ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6.73-6.83 (m, 2H), 5.70-5.83 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 5H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,15-3,29 (m, 5H), 2,79 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,64(d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,23-2,28 (m, 1H), 2,09 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). LCMS (ESI, m/z): 260 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2]^+$.

Ví dụ 81: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-(pyrrolidin-1-yl)-2-(triflometoxy)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9ap)

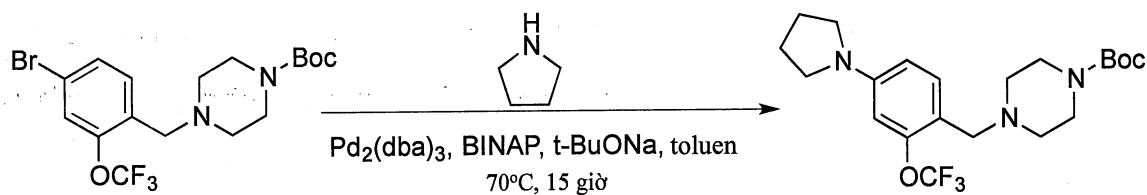


Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(4-bromo-2-(triflometoxy)benzyl)piperazin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 4-bromo-2-(triflometoxy)benzaldehyt theo quy trình đại diện trong ví dụ 67, Bước 2 (2,3g, 97%): LCMS (ESI, m/z): 438 $[M+H]^+$.

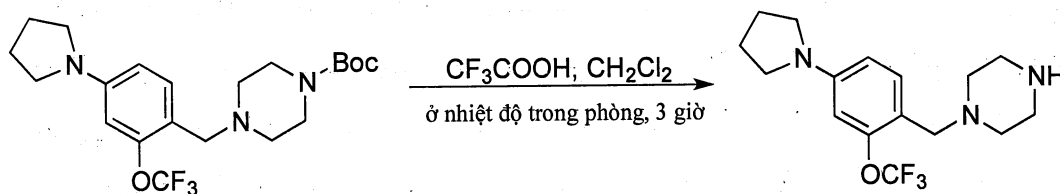
Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(4-(pyrrolidin-1-yl)-2-(triflometoxy)benzyl)piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được làm sạch và duy trì khí trơ nitơ được nạp hợp chất *tert*-butyl 4-[[4-bromo-2-(triflometoxy)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (1,00g, 2,28mmol, 1,00 đương lượng), pyrrolidin (194mg, 2,73mmol, 1,20 đương lượng), *t*-BuONa (307mg, 3,19mmol, 1,40 đương lượng), $Pd_2(dba)_3$ (104mg, 0,110mmol, 0,05 đương lượng), BINAP (213mg, 0,340mmol, 0,150 đương lượng), toluen (20mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ 70°C trong bồn dầu. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước (15mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 15mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/4) tạo ra 940mg

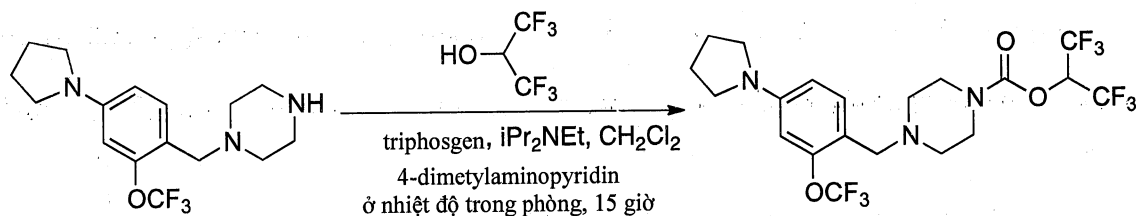
(hiệu suất 96%) hợp chất *tert*-butyl 4-[[4-(pyrolidin-1-yl)-2-(triflometoxy)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat dầu dạng màu vàng nhạt.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(4-(pyrolidin-1-yl)-2-(triflometoxy)benzyl)piperazin



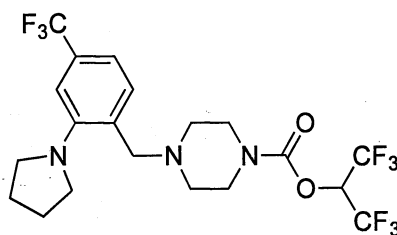
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất *tert*-butyl 4-(4-(pyrolidin-1-yl)-2-(triflometoxy)benzyl)piperazin-1-carboxylat theo quy trình đại diện trong Ví dụ 42, bước 3.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-(pyrolidin-1-yl)-2-(triflometoxy)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9ap)

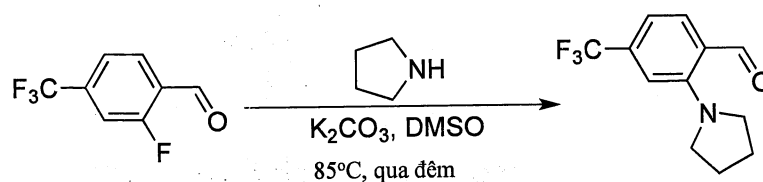


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-(4-(pyrolidin-1-yl)-2-(triflometoxy)benzyl)piperazin như được mô tả trong Ví dụ 42, bước 4 (87mg, 36%). ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,43-6,47 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,68-5,80 (m, 1H), 3,52 (d, $J = 9,0$ Hz, 6H), 3,27 (t, $J = 6,6$ Hz, 4H), 2,46 (s, 4H), 1,98-2,06 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 244 $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2]^+$.

Ví dụ 82: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9aq)

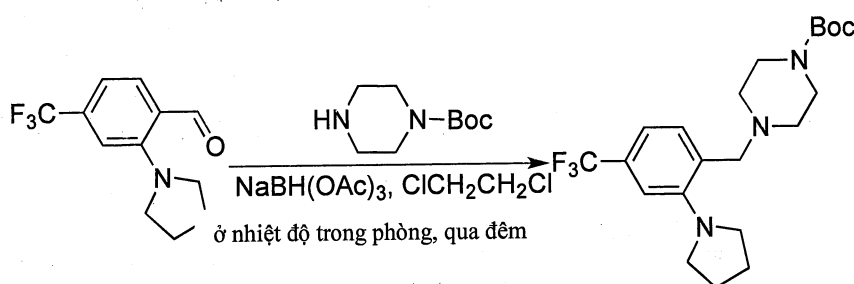


Bước 1: Điều chế hợp chất 2-(pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)benzaldehyt



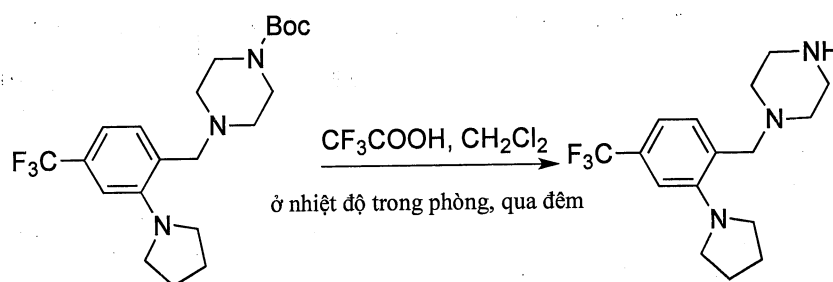
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 2-flu-4-(triflometyl)benzaldehyt và pyrrolidin như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 1 (1,6g, 63%): LCMS (ESI, m/z): 244 $[M+H]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(2-(pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat



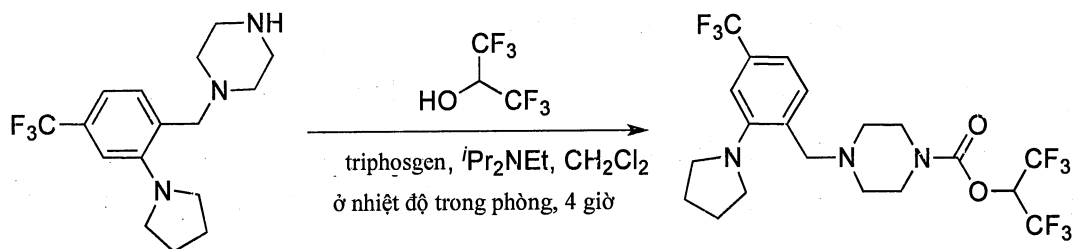
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 2-(pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)benzaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 2 (2,10g, 77%): LCMS (ESI, m/z): 414 $[M+H]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(2-(pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)benzyl)piperazin



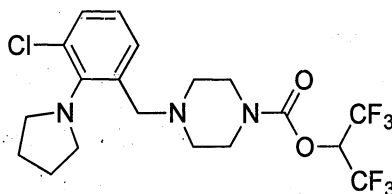
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất *tert*-butyl 4-(2-(pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 42, bước 3: LCMS (ESI, m/z): 314 $[M+H]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(pyrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9aq)

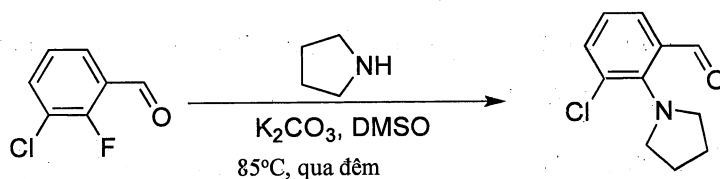


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-(2-(pyrrolidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzyl)piperazin như được mô tả trong Ví dụ 42, bước 4 (205mg, 79%): ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 2H), 5,74-5,84 (m, 1H), 3,58 (br, 6H), 3,22-3,26 (m, 4H), 2,46-2,49 (m, 4H), 1,90-1,98 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 83: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 4-(3-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9ar)

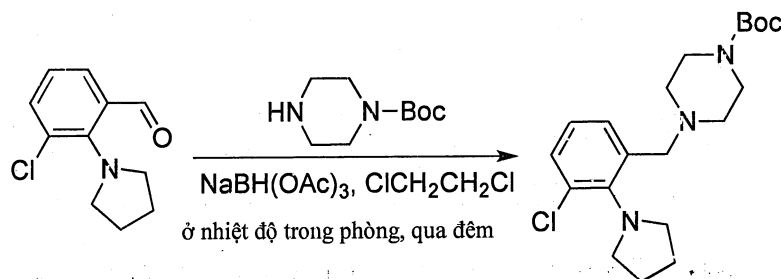


Bước 1: Điều chế hợp chất 3-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzaldehyt



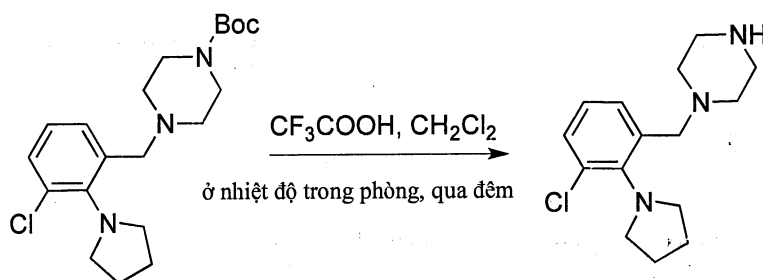
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 3-clo-2-flobenzaldehyt và pyrrolidin như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 1 (800mg, 30%). ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 10,36 (s, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 4H), 2,01-2,10 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(3-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat



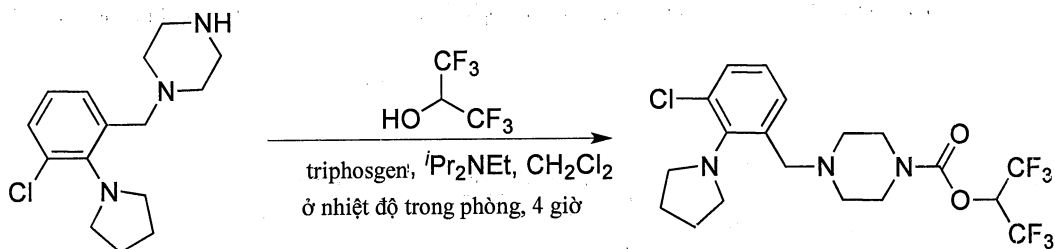
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 3-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 2 (1,14g, 79%). LCMS (ESI, m/z): 380 [M+H]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(3-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin



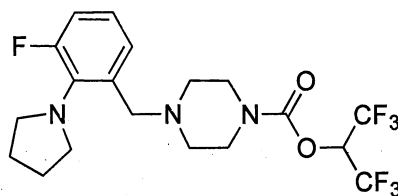
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất *tert*-butyl 4-(3-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 42, Bước 3: LCMS (ESI, m/z): 280 [M+H]⁺.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(3-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9ar)



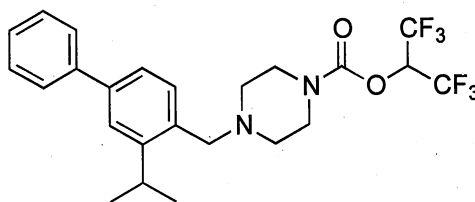
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-(3-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin như được mô tả trong Ví dụ 42, bước 4: ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,25-7,36 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 5,71-5,84 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 6H), 3,19-3,24 (m, 4H), 2,46-2,47 (m, 4H), 1,93-2,03 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 474 [M+H]⁺.

Ví dụ 84: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(3-flo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9as)



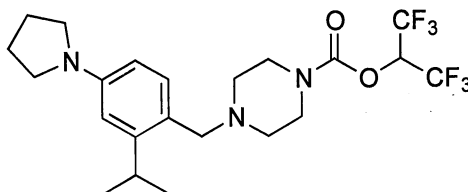
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 2,3-diflobenzaldehyt và pyrrolidin như được mô tả trong Ví dụ 75, bước 1 đến 4: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,18-7,20 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 3,63 (br, 2H), 3,54-3,55 (m, 4H), 3,12-3,63 (m, 4H), 2,45-2,50 (m, 4H), 1,88-1,97 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 85: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-((3-isopropyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (9at)

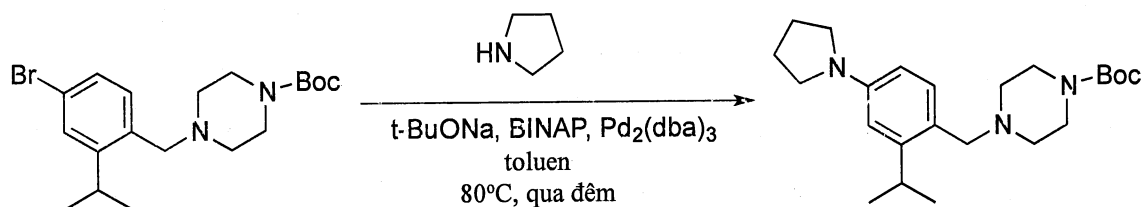


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 2,3-diflobenzaldehyt và pyrrolidin như được mô tả trong Ví dụ 118: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,64 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,49-7,50 (m, 2H), 7,47-7,48 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 3,58-3,61 (m, 6H), 3,38-3,47 (m, 1H), 2,52-2,53 (m, 4H), 1,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 86: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-isopropyl-4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9au)

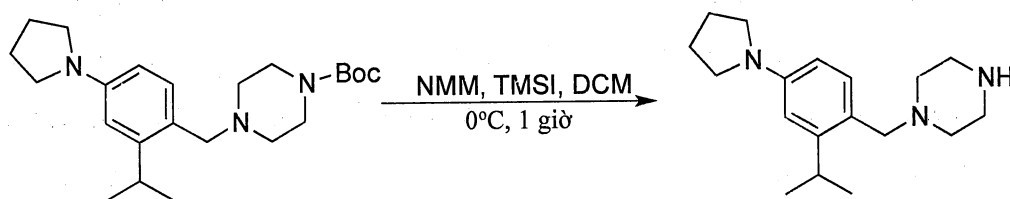


Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(2-isopropyl-4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat



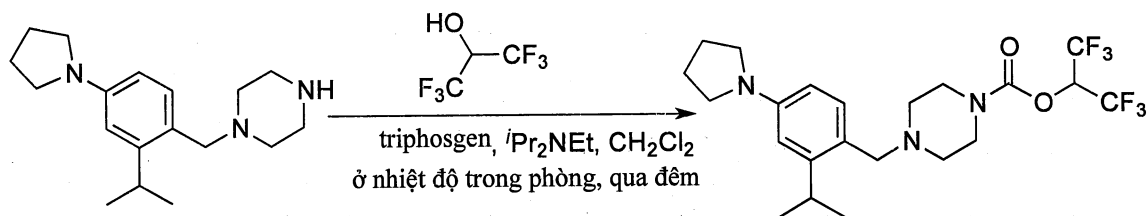
Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[4-bromo-2-(propan-2-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (50,0mg, 0,130mmol, 1,00 đương lượng), pyrrolidin (11,0mg, 0,150mmol, 1,20 đương lượng), t-BuONa (17,5mg, 0,180mmol, 1,45 đương lượng), Pd₂(dba)₃ (6,00mg, 0,010mmol, 0,050 đương lượng), BINAP (12,0mg, 0,020mmol, 0,15 đương lượng), toluen (2mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C với khí trơ nitơ và tiếp đó được pha loãng với nước (5mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 5mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (20/80) tạo ra 31,0mg (hiệu suất 61%) hợp chất tert-butyl 4-[[2-(propan-2-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 338 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất 1-(2-isopropyl-4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin



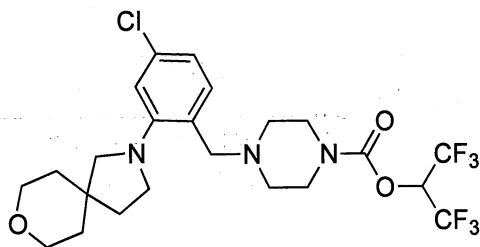
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[2-(propan-2-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (200mg, 0,52mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (10mL) với khí trơ nitơ. Hợp chất 4-metylmorpholin (265mg, 2,62mmol, 5,00 đương lượng) và iodotrimetylsilan (412mg, 2,08mmol, 4,00 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm tạo ra 150mg (thô) hợp chất 1-[[2-(propan-2-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]methyl]piperazin dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 238 [M+H]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-isopropyl-4-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9au)



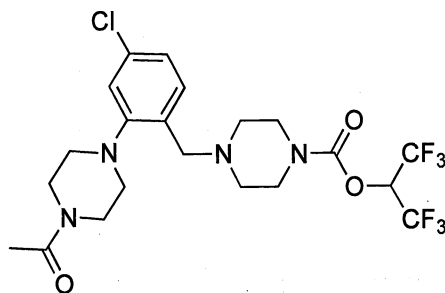
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 1-(3-clo-2-(pyrrolidin-1-yl)benzyl)piperazin như được mô tả trong Ví dụ 42, Bước 4: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,00-7,02 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,33-6,36 (m, 1H), 5,70-5,79 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 6H), 3,29 (t, $J = 6,3$ Hz, 5H), 2,42 (br, 4H), 1,97-2,01 (m, 4H), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 87: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9av)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-flobenzaldehyt và 8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan như được mô tả trong Ví dụ 75, Bước 1 đến 4: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,24 (t, $J = 7,05$ Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,62-3,77 (m, 4H), 3,49-3,53 (m, 6H), 3,30 (t, $J = 7,05$ Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,44 (br, 4H), 1,83 (t, $J = 7,05$ Hz, 2H), 1,59-1,70 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

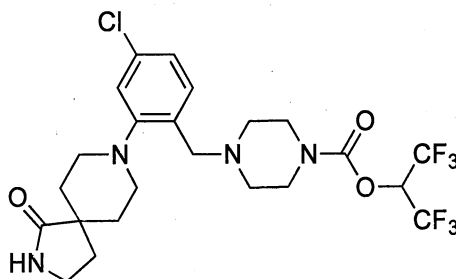
Ví dụ 88: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(4-axetypiperazin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9aw)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-flobenzaldehyt và 1-(piperazin-1-yl)etanon như được mô tả trong Ví dụ 75, Bước 1 đến 4: ^1H NMR

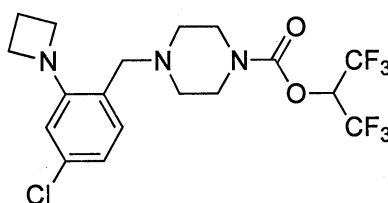
300MHz (CDCl₃) δ 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H), 5,71-5,79 (m, 1H), 3,74 (br, 2H), 3,55-3,61 (m, 8H), 2,90-2,98 (m, 4H), 2,49 (br, 4H), 2,14 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 531 [M+H]⁺.

Ví dụ 89: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(1-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9ax)

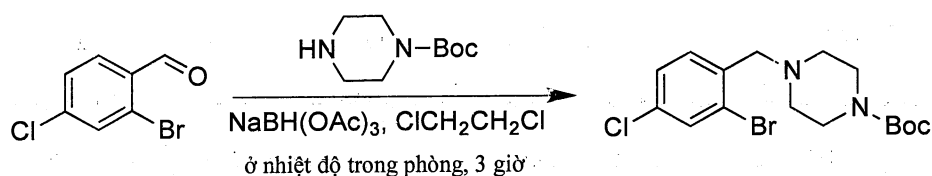


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-flobenzaldehyt và 1-(piperazin-1-yl)etanon như được mô tả trong Ví dụ 75, Bước 1 đến 4: ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,35-7,37 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,55 (br, 6H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,49 (br, 4H), 2,01-2,16 (m, 4H), 1,53-1,57 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 557 [M+H]⁺.

Ví dụ 90: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(azetidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9ay)

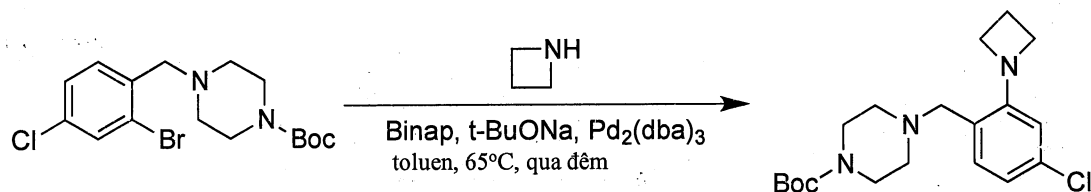


Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(2-bromo-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat



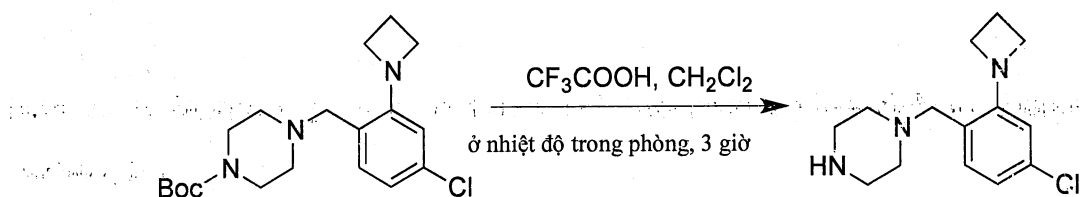
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ hợp chất 2-bromo-4-clobenzaldehyt theo quy trình đại diện trong ví dụ 67, Bước 2 (40,0g, 75%). ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,56-7,57 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 3,61 (br, 2H), 3,46 (br, 4H), 2,49 (br, 4H), 1,46 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 390 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(2-(azetidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat



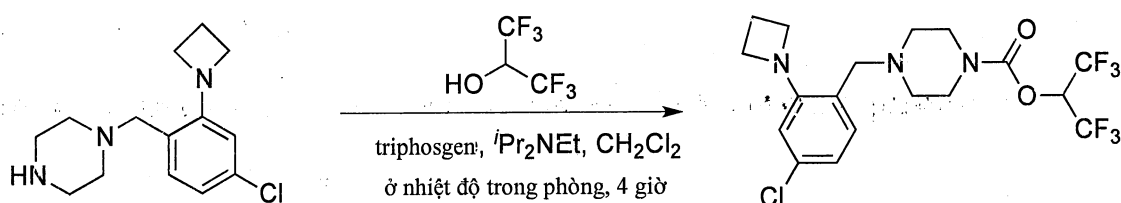
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(2-bromo-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 81, Bước 2 (670mg, 89%): LCMS (ESI, m/z): 366 $[M+H]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(2-(azetidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin



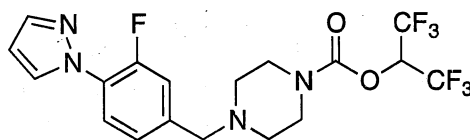
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(2-(azetidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 81, bước 2: LCMS (ESI, m/z): 266 $[M+H]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(azetidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9ay)



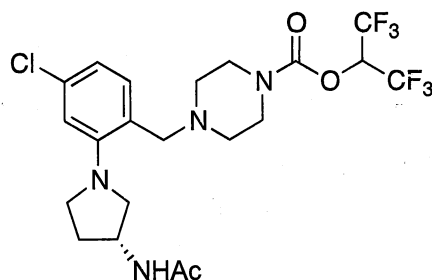
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 1-(2-(azetidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin như được mô tả trong Ví dụ 81, Bước 2 (54mg, 12%): ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,71-5,81 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 4H), 3,55 (br, 4H), 3,38 (br, 2H), 2,42-2,45 (m, 4H), 2,24-2,33 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 460 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(3-flu-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9az)

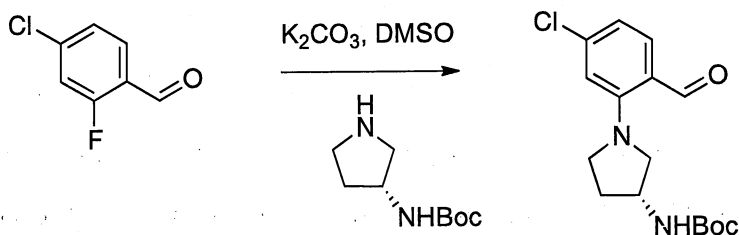


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ 3-flo-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzaldehyt và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 6,45 – 6,37 (m, 1H), 5,75 – 5,60 (m, 1H), 3,58 – 3,34 (m, 6H), 2,53 – 2,17 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 455,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 92: Hợp chất (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(2-(3-axetamidopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9ba)

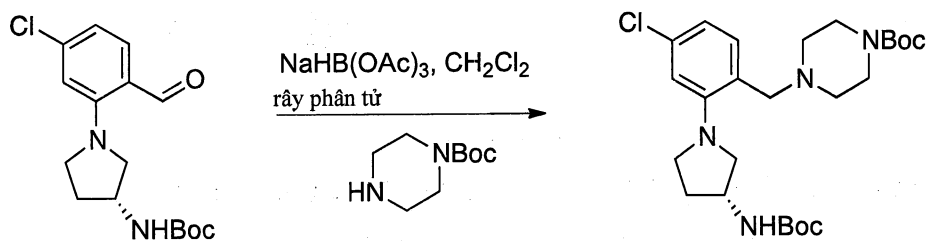


Bước 1: Điều chế hợp chất (*R*)-*tert*-butyl (1-(5-clo-2-formylphenyl)pyrrolidin-3-yl)carbamát



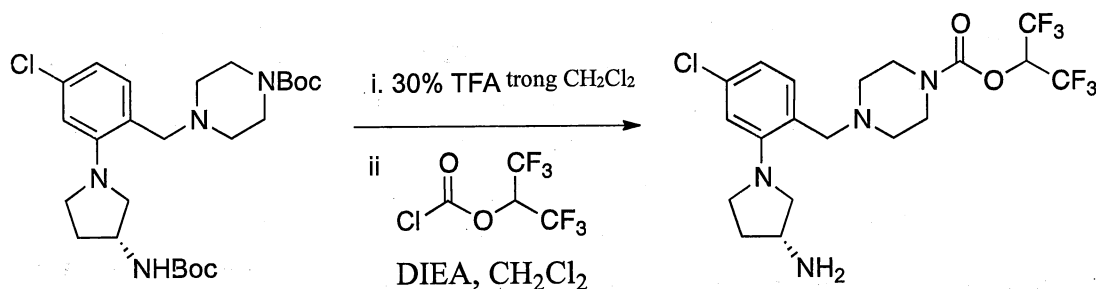
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-flo-benzaldehyt và (*R*)-*tert*-butyl pyrrolidin-3-ylcarbamát như được mô tả trong Ví dụ 70, Bước 1 (30,0mg, 81%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,57 (dd, $J = 10,7, 6,0$ Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,25 – 3,18 (m, 1H), 2,28 (td, $J = 12,9, 7,0$ Hz, 1H), 2,00 (td, $J = 12,5, 6,4$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất (*R*)-*tert*-butyl 4-(2-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clobenzaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (2,1g, 38%): ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 5,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,55 – 3,33 (m, 8H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 3,13 (td, $J = 8,8, 5,3$ Hz, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,32 – 2,17 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 9H). LCMS (ESI, m/z): 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

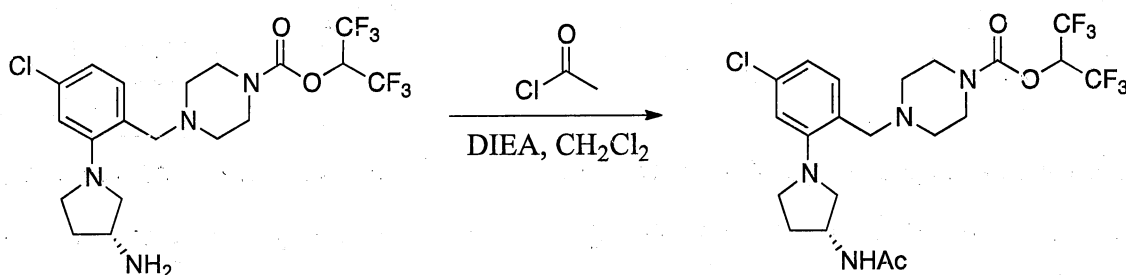
Bước 3: Điều chế hợp chất (R)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn được nạp hợp chất triphosgen (18mg, 0,061mmol), CH_2Cl_2 (1mL), và 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (30mg, 0,202mmol). DIPEA (104 μL , 0,606mmol) được bổ sung bằng cách nhỏ giọt vào dung dịch này và clorofomat được để tạo ra ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bình riêng rẽ được nạp hợp chất (R)-*tert*-butyl 4-(2-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (100mg, 0,202mmol) và CH_2Cl_2 (3mL) và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . Axit trifloaxetic (1mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt trong thời gian 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được để làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 60 phút, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Metanol được bổ sung vào và dung dịch được cô tạo ra diamin thô. Diamin thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 (3mL) và được làm lạnh đến nhiệt độ 4°C . DIPEA (150 μL , 0,876mmol) được bổ sung sau đó là dung dịch clorofomat trong thời gian 5 phút. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung Na_2CO_3 bão hòa và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Chất hữu

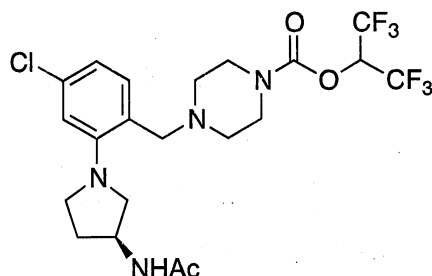
cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Cặn được sắc ký trên cột silicagel (100% CH_2Cl_2 đến 10% NH_3 2M trong MeOH) và tạo ra hợp chất (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (28mg, 28%): ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,29 – 7,22 (m, 1H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 5,82 – 5,66 (m, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,54 (ttdd, $J = 37,8, 22,2, 11,8, 6,2$ Hz, 9H), 3,21 (ddd, $J = 15,3, 10,0, 5,8$ Hz, 1H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 4H), 2,22 (ddd, $J = 19,5, 13,0, 6,6$ Hz, 1H), 1,80 (dt, $J = 12,7, 6,4$ Hz, 1H). LCMS (ESI, m/z): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(3-axetamidopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9ba)



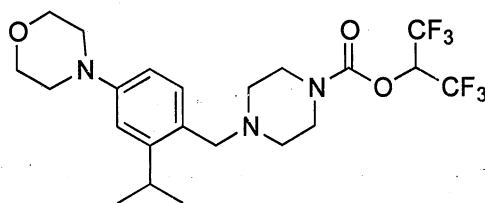
Lọ nhỏ 4mL được nạp hợp chất (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (28mg, 0,057mmol), thanh khuấy từ, CH_2Cl_2 (2mL), và DIPEA (30 μL , 0,172mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và dung dịch axetyl clorua (7mg, 0,086mmol, trong 1mL CH_2Cl_2) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng Na_2CO_3 bão hòa và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 lần). Chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc, và cô. Cặn được sắc ký trên cột silicagel (100% đến 10% MeOH trong CH_2Cl_2) và thu được hợp chất (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(3-axetamidopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (30mg, 35%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,84 – 5,70 (m, 2H), 4,62 – 4,50 (m, 1H), 3,59 – 3,53 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,48 – 3,44 (m, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 2,50 – 2,42 (m, 4H), 2,34 (td, $J = 13,4, 7,6$ Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,91 – 1,79 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 93: Hợp chất (*S*)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(3-axetamidopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9bb)



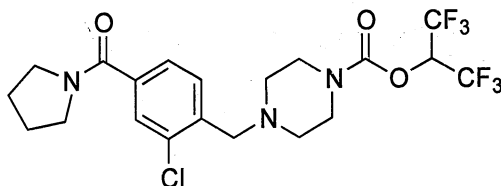
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-flo-benzaldehyt và (*S*)-*tert*-butyl pyrolidin-3-ylcarbamate như được mô tả trong Ví dụ 92. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,75 – 5,61 (m, 2H), 4,54 – 4,42 (m, 1H), 3,51 – 3,45 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,40 – 3,36 (m, 1H), 3,34 – 3,25 (m, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 2H), 2,41 – 2,34 (m, 4H), 2,25 (td, $J = 13,4, 7,6$ Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,83 – 1,70 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 94: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[[4-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (9bc)

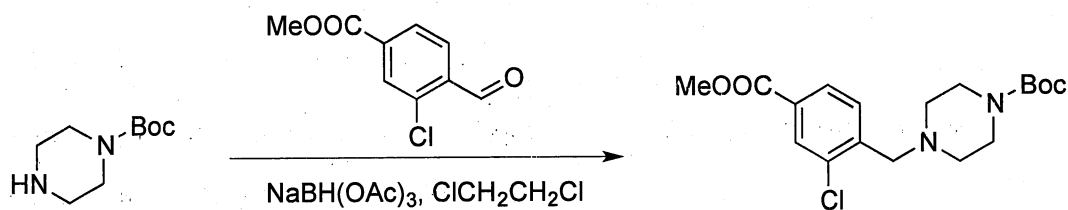


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất *tert*-butyl 4-[[4-bromo-2-(propan-2-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat và morpholin theo quy trình đại diện trong ví dụ 76: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 5,70-5,79 (m, 1H), 3,87 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,61-3,64 (m, 6H), 3,36-3,39 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,42 (br, 4H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LCMS: (ESI, m/z): 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 95: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-(2-clo-4-(pyrolidin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9bd)

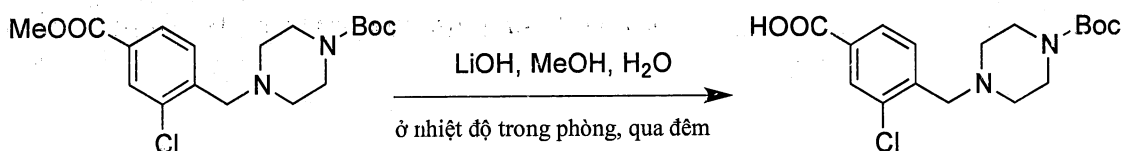


Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(2-clo-4-(metoxycacbonyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat



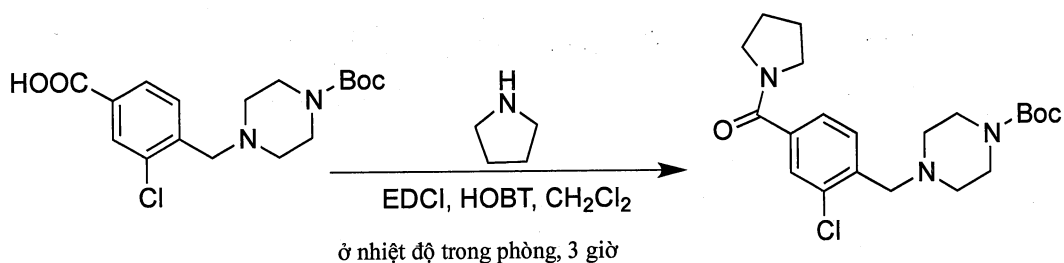
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất metyl 3-clo-4-formylbenzoat như được mô tả trong Ví dụ 67, Bước 2 (3,5 g, 95%): ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 8,03(s, 1H), 7,90-7,92(m, 1H), 7,58-7,61(m, 1H), 3,92(s, 3H), 3,66(br, 2H), 3,46(br, 4H), 2,47(br, 4H), 1,46(s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế axit 4-((4-(*tert*-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-clobenzoic



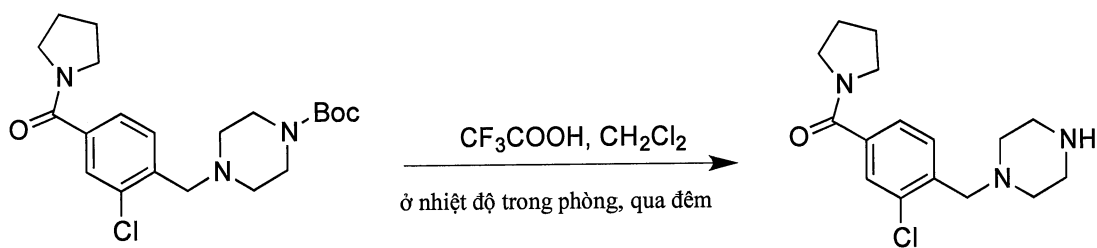
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất *tert*-butyl 4-[[2-clo-4-(metoxycacbonyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (3,54 g, 9,60mmol, 1,00 đương lượng), metanol (20mL), H_2O (10mL), lithi hydroxit (0,690 g, 28,8mmol, 3,00 đương lượng). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Trị số pH của dung dịch được điều chỉnh đến 6 bằng hydro clorua (1mol/L). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (1 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra 2,90g (thô) axit 4-([4-[(*tert*-butoxy)cacbonyl]piperazin-1-yl]metyl)-3-clobenzoic dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,89-8,06(m, 3H), 3,88(s, 2H), 3,56(br, 4H), 2,68(br, 4H), 1,46(s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-(2-clo-4-(pyrolidin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat



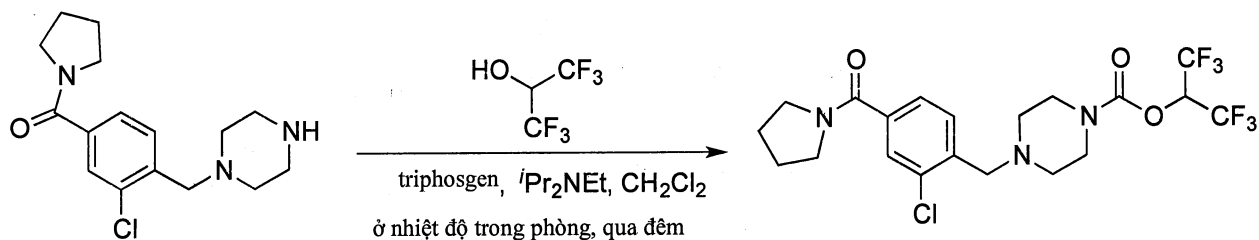
Bình đáy tròn 100mL được nạp axit 4-([4-[(*tert*-butoxy)carbonyl]piperazin-1-yl]metyl)-3-clobenzoic (600mg, 1,69mmol, 1,00 đương lượng), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (487mg, 2,54mmol, 1,50 đương lượng), 1-hydroxybenzotrizol (342mg, 2,53mmol, 1,50 đương lượng), diclometan (15mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và pyrrolidin (240mg, 3,37mmol, 2,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với H₂O (10mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 15mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (1 x 15mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (80/20) tạo ra 430mg (hiệu suất 62%) hợp chất *tert*-butyl 4-([2-clo-4-[(pyrrolidin-1-yl)carbonyl]phenyl]metyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, *m/z*): 408 [M+H]⁺.

Bước 4: Điều chế hợp chất (3-clo-4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)(pyrrolidin-1-yl)methanon



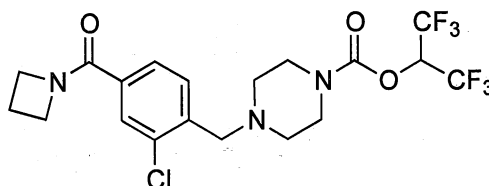
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(2-clo-4-(pyrrolidin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 42, Bước 3. LCMS (ESI, *m/z*): 308 [M+H]⁺.

Bước 5: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-clo-4-(pyrrolidin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9bd)



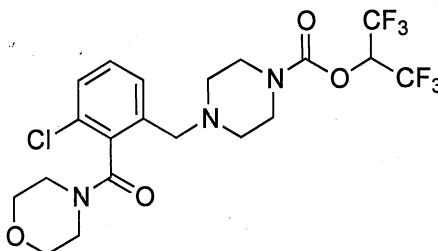
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-(2-clo-4-(pyrrolidin-1-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 42, Bước 4. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,39-7,61 (m, 3H), 5,69-5,81 (m, 1H), 3,57-3,66 (m, 8H), 3,42-3,46 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 2,53 (br, 4H), 1,85-2,02 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 96: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-(azetidin-1-cacbonyl)-2-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat (9be)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất metyl 3-clo-4-formylbenzoat và azetidin như được mô tả trong Ví dụ 95. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,64 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 5,71-5,81 (m, 1H), 4,21-4,35 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,56-3,58 (m, 4H), 2,50-2,56 (m, 4H), 2,31-2,42 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

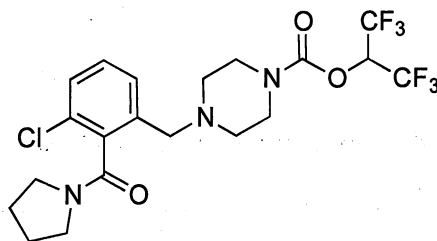
Ví dụ 97: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(3-clo-2-(morpholin-4-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9bf)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất metyl 2-clo-6-formylbenzoat và morpholin như được mô tả trong Ví dụ 95. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,27-7,34 (m, 3H), 5,70-5,81 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,63-3,86 (m, 5H), 3,50-3,58 (m, 5H),

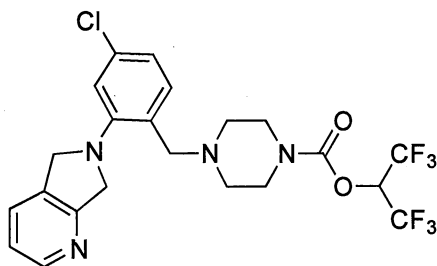
3,30-3,34 (m, 1H), 3,12-3,27 (m, 2H), 2,46-2,48 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$.

Ví dụ 98: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(3-clo-2-(pyrrolidin-1-carbonyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9bg)



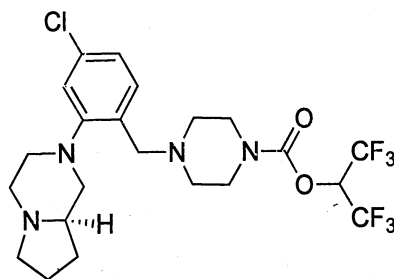
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất methyl 2-clo-6-formylbenzoat và pyrrolidin như được mô tả trong Ví dụ 95. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,23-7,33 (m, 3H), 5,68-5,80 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,47-3,67 (m, 5H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 1H), 2,46-2,48 (m, 4H), 1,85-2,06 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 502 $[M+H]^+$.

Ví dụ 99: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9bh)



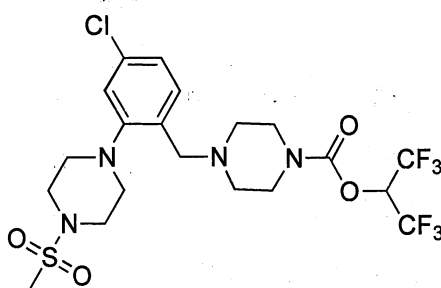
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-clo-2-flobenzaldehyt và 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin như được mô tả trong Ví dụ 75, Bước 1 đến 4: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 8,49 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12-7,44 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H), 5,67-5,79 (m, 1H), 4,78-4,69 (m, 4H), 3,53-3,76 (m, 6H), 2,69 (br, 4H). LCMS (ESI, m/z): 523 $[M+H]^+$.

Ví dụ 100: Hợp chất (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1H)-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9bi)



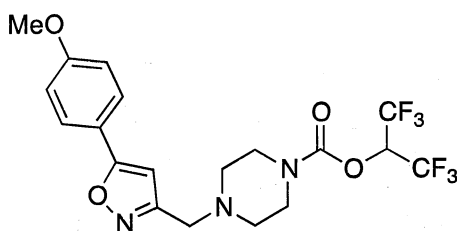
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất methyl 2-clo-6-formylbenzoat và pyrrolidin như được mô tả trong Ví dụ 95. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,32-7,35 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 5,71-5,80 (m, 1H), 3,52 (br, 6H), 3,27 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,08-3,17 (m, 3H), 2,90-2,95 (m, 1H), 2,38-2,62 (m, 6H), 2,23-2,26 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 3H), 1,45-1,52 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 101: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (9bj)

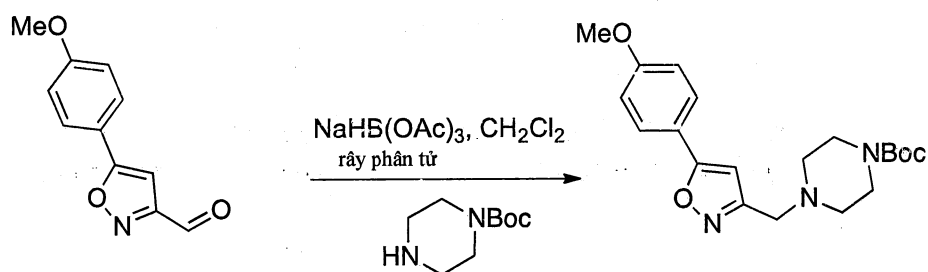


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất methyl 2-clo-6-formylbenzoat và pyrrolidin như được mô tả trong Ví dụ 95. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,38-7,40 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 5,70-5,79 (m, 1H), 3,56 (br, 6H), 3,36-3,39 (m, 4H), 3,05-3,08 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,50 (br, 4H). LCMS (ESI, m/z): 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 102: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-((5-(4-metoxyphe-nyl)isoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (10a)

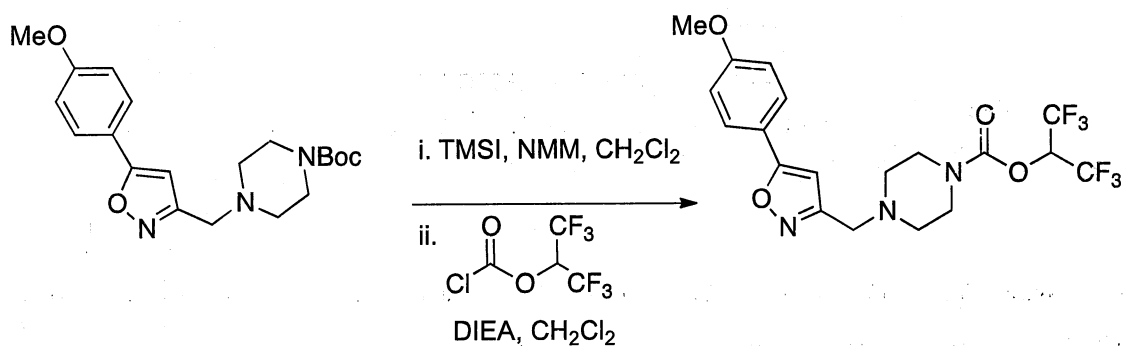


Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-((5-(4-metoxyphe-nyl)isoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat



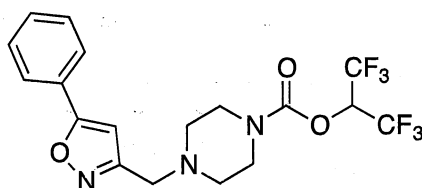
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 5-(4-methoxyphenyl)isoxazol-3-carbaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (300mg, 80%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,41 (s, 4H), 2,44 (s, 4H), 1,41 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-((5-(4-methoxyphenyl)isoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (10a)

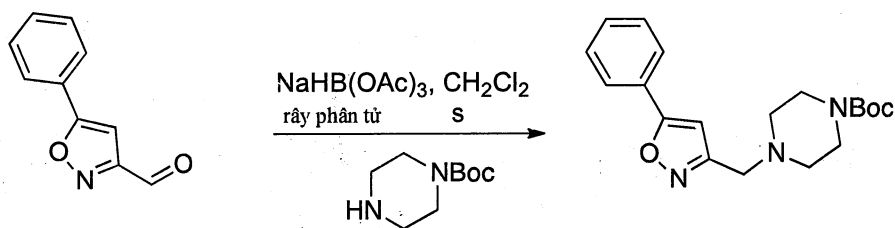


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-((5-(4-methoxyphenyl)isoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1, Bước 2 (70mg, 82%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,77 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 4H), 2,74 – 2,41 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 103: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-((5-phenylisoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (10b)

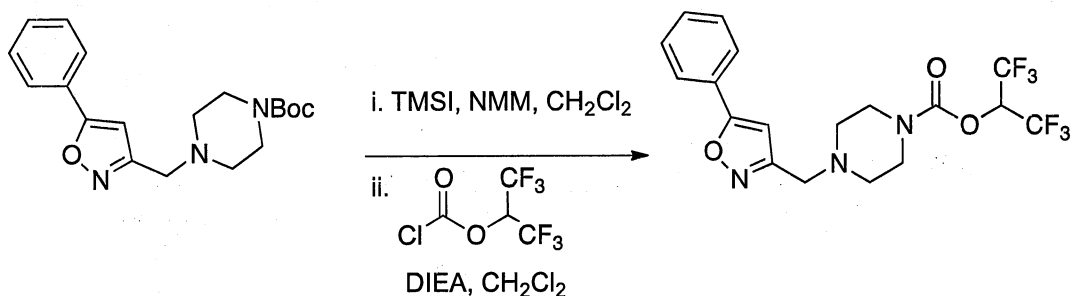


Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-((5-phenylisoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat



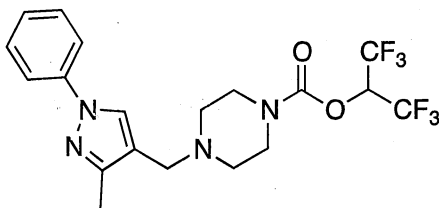
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 5-phenylisoxazol-3-carbaldehyt như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (300mg, 82%): ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,44 – 7,31 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 4H), 2,41 (s, 4H), 1,38 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-((5-phenylisoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (10b)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-((5-phenylisoxazol-3-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 (60mg, 64%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,55 – 7,40 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 5,78 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,68 – 3,57 (m, 4H), 2,64 – 2,53 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

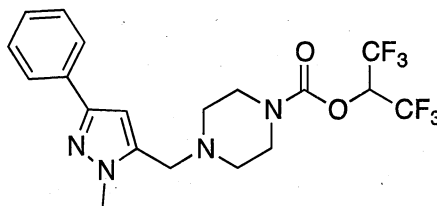
Ví dụ 104: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-((3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (10c)



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxaldehyt và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,5$, 2H), 7,35 (t, $J = 7,4$, 2H), 7,19 (t, $J = 7,4$, 1H), 5,68 (hept, $J = 6,2$, 1H), 3,53-

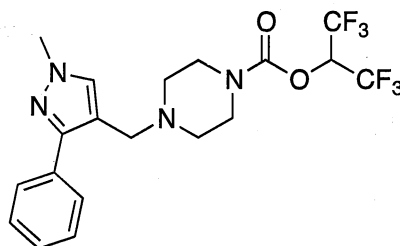
3,48 (m, 4H), 3,37(s, 2H), 2,45-2,35 (m, 4H), 2,26 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 451,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 105: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (10d)



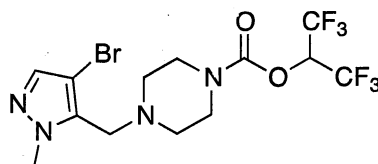
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxaldehyt và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 7,4$, 2H), 7,31 (d, $J = 7,4$, 2H), 7,21 (t, $J = 7,4$, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,68 (hep, $J = 6,2$, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,55-3,45 (bs, 6H), 2,45-2,35 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 451,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 106: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-((1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (10e)

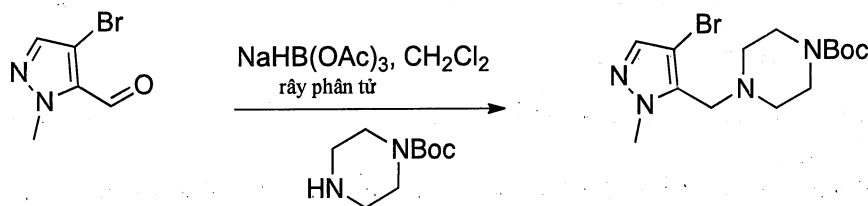


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất 1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt và *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat có bán trên thị trường theo quy trình đại diện trong ví dụ 40: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 5,75 (hep, $J = 6,2$ Hz), 3,93 (s, 3H), 3,58 – 3,53 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,53 – 2,42 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 451,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 107: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-((4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (10f)

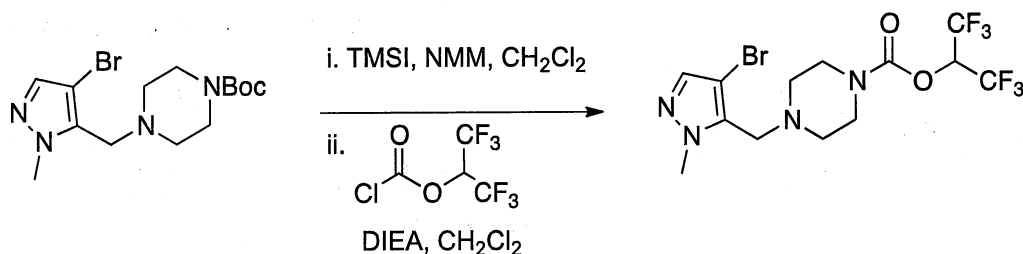


Bước 1: Điều chế hợp chất *tert*-butyl 4-((4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat



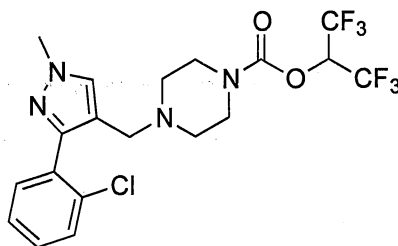
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carbaldehyt (200mg, 1,06mmol) như được mô tả trong Ví dụ 40, Bước 1 (310mg, 81%). ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,37 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,98 – 3,86 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,38 (s, 4H), 2,38 (s, 4H), 1,44 (s, 9H). LCMS (ESI, *m/z*): 359 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-((4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (10f)

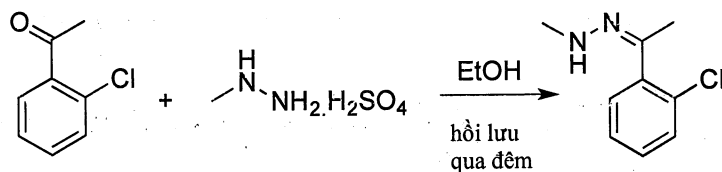


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hợp chất *tert*-butyl 4-((4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat như được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 (129mg, 66%). ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 5,77 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,49 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 453 [M+H]⁺.

Ví dụ 108: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[3-(2-clophenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (10g)

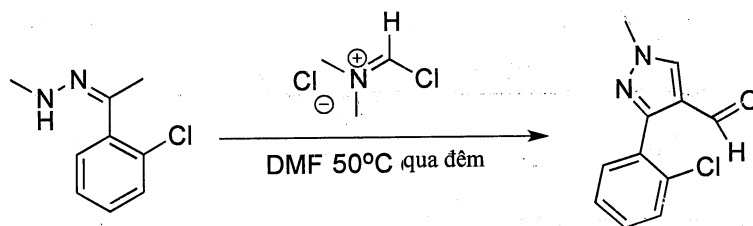


Bước 1: (Z)-1-[1-(2-clophenyl)etyliden]-2-metylhydrazin



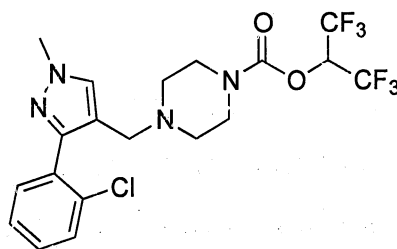
Bình đáy tròn 100mL được làm sạch và duy trì bằng khí trơ nitơ và được nạp hợp chất 1-(2-clophenyl)etan-1-on (3,80g, 24,6mmol, 1,20 đương lượng), metylhydrazin sulfat (3,00g, 20,8mmol, 1,00 đương lượng) và etanol (30mL). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt để hồi lưu qua đêm. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 7,0g (thô) hợp chất (Z)-1-[1-(2-clophenyl)etyliden]-2-metylhydrazin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 183 $[M+H]^+$.

❖ **Bước 2: Hợp chất 3-(2-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt**



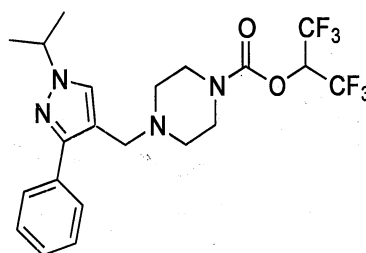
Bình đáy tròn 100mL được làm sạch và duy trì bằng khí trơ nitơ và được nạp hợp chất (Z)-1-[1-(2-clophenyl)etyliden]-2-metylhydrazin (2,00g, 10,9mmol, 1,00 đương lượng), (clometyliden)dimetylazani clorua (12,7g, 99,2mmol, 9,06 đương lượng) và N,N-dimetylformamit (40mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch natri cacbonat bão hòa (100mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/1) tạo ra 1,00g (hiệu suất 41%) hợp chất 3-(2-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 221 $[M+H]^+$.

Bước 3-5: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[3-(2-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat(10g)



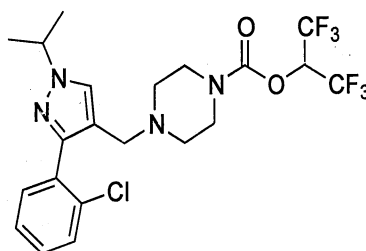
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 40 sử dụng hợp chất 3-(2-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt từ bước 2 trong ví dụ này. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,26-7,46 (m, 5H), 5,67-5,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,40 (br, 6H), 2,31 (br, 4H). LCMS (ESI, m/z): 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 109: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[3-phenyl-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat(10h)



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 131 Bước 1 đến 5 sử dụng hợp chất propan-2-ylhydrazin hydroclorua và 1-phenyletan-1-on có bán trên thị trường. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,29-7,42 (m, 4H), 5,70-5,79 (m, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 3,56 (br, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,48-2,51 (m, 4H), 1,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

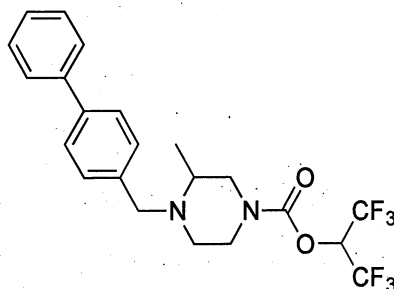
Ví dụ 110: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[3-(2-clophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat(10i)



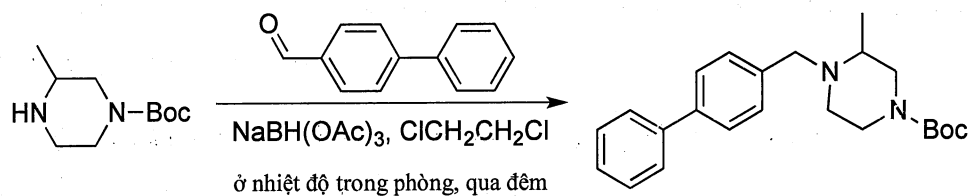
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 131 bước 1 đến 5 sử dụng isopropylhydrazin hydroclorua và 1-(2-clophenyl)etan-1-on có bán trên thị trường. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,36-7,46 (m, 3H), 7,25-7,33 (m, 2H),

5,67-5,75 (m, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 3,40 (s, 6H), 2,31 (br, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$.

Ví dụ 111: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 3-metyl-4-[(4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat (11a)

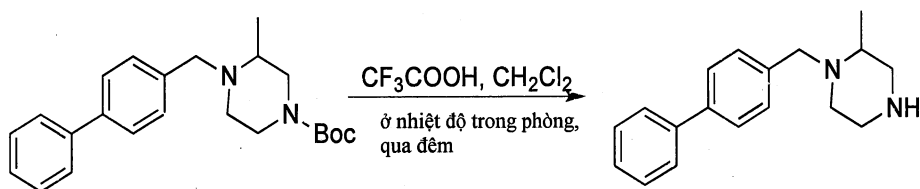


Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-metyl-4-[(4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat



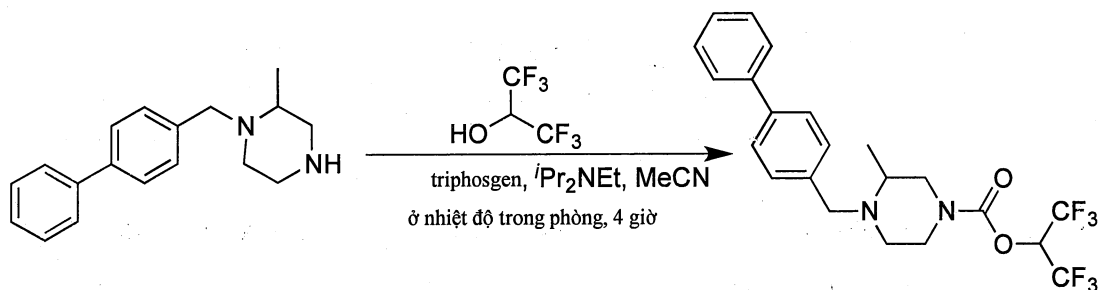
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat (1,00g, 4,99mmol, 1,00 đương lượng), 4-phenylbenzaldehyt (1,00g, 5,49mmol, 1,10 đương lượng), natri triaxetoxybohuydra (3,18g, 15,0mmol, 3,01 đương lượng), 1,2-dicloetan (30mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được rửa bằng nước (1 x 120mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/5) tạo ra 1,71g (hiệu suất 93%) hợp chất tert-butyl 3-metyl-4-[(4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 367 $[M+H]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-metyl-1-[(4-phenylphenyl)metyl]piperazin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 3-metyl-4-[(4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat (600mg, 1,64mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (25mL). Axít trifloaxetic (1mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được cô dưới áp suất giảm tạo ra 532mg (thô) hợp chất 2-metyl-1-[(4-phenylphenyl)metyl]piperazin dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$

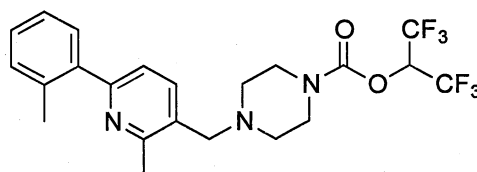
Bước 3: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 3-metyl-4-[(4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat (11a)



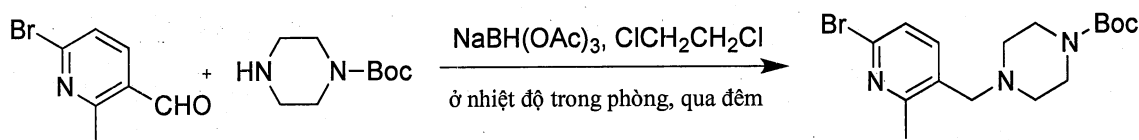
Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (168mg, 1,00mmol, 1,00 đương lượng), triphosgen (99,0mg, 0,330mmol, 0,33 đương lượng), và axetonitril (10mL). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (471mg, 3,64mmol, 3,65 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. 2-metyl-1-[(4-phenylphenyl)metyl]piperazin (266mg, 1,00mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước (20mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/3). Sản phẩm (208mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH_3CN /80% Pha A tăng đến 80% CH_3CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH_3CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH_3CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH_3CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C_{18} ,

19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH_4HCO_3 trong nước (0,05%); Pha B: CH_3CN ; Bộ dò, UV220 & 254 nm. Quy trình tinh chế tạo ra 91,3mg (hiệu suất 20%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 3-metyl-4-[(4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu.¹H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,54-7,62 (m, 4H), 7,33-7,49 (m, 5H), 5,75-5,80 (m, 1H), 3,98-4,23 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,01-3,48 (m, 3H), 2,62-2,77 (m, 2H), 2,20-2,27 (m, 1H), 1,19 (br, 3H). LCMS (ESI, m/z): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 112: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-metyl-6-(2-metylphenyl)pyridin-3-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11b)

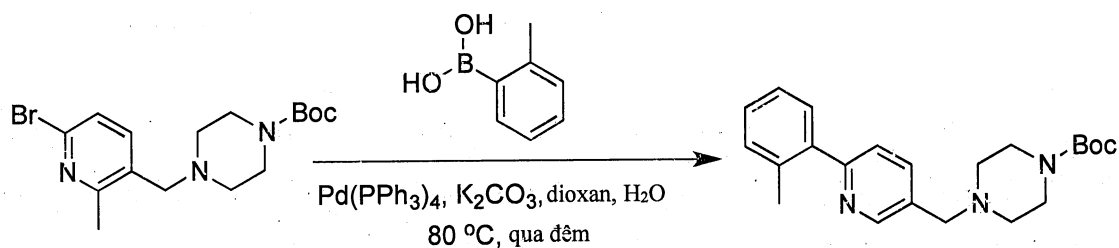


Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[(6-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]piperazin-1-carboxylat



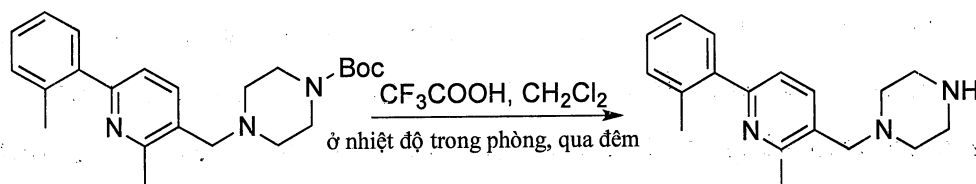
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 6-bromo-2-metylpyridin-3-carbaldehyt (2,50g, 12,6mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (2,34 g, 12,6mmol, 1,00 đương lượng), và diclometan (50mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua (8,00g, 37,8mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được pha loãng với nước (30mL). Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (22/78) tạo ra 3,80g (hiệu suất 82%) hợp chất tert-butyl 4-[(6-bromo-2-metylpyridin-3-yl)metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[2-metyl-6-(2-metylphenyl)pyridin-3-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat



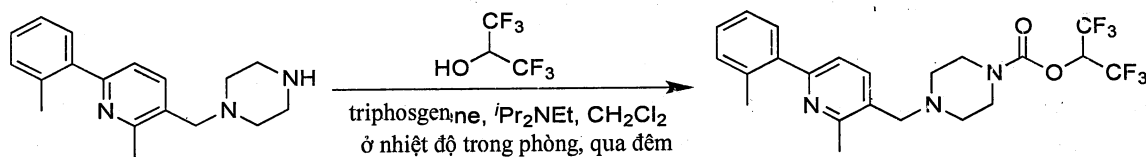
Bình đáy tròn 50mL được làm sạch bằng và duy trì dưới khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất tert-butyl 4-[(6-bromo-2-methylpyridin-3-yl)methyl]piperazin-1-carboxylat (800mg, 2,16mmol, 1,00 đương lượng), axit (2-methylphenyl)boronic (590mg, 4,34mmol, 2,00 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (250mg, 0,220mmol, 0,10 đương lượng), kali cacbonat (898mg, 6,50mmol, 3,00 đương lượng), dioxan (12mL), và nước (2mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C và tiếp đó được pha loãng với nước (10mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (22/78) tạo ra 800mg (hiệu suất 97%) hợp chất tert-butyl 4-[[2-methyl-6-(2-methylphenyl)pyridin-3-yl]methyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 382 $[M+H]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-[[2-methyl-6-(2-methylphenyl)pyridin-3-yl]methyl]piperazin



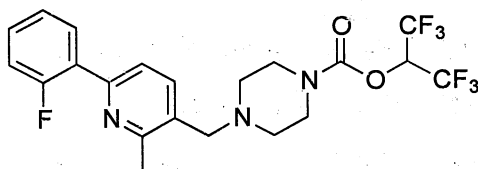
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[2-methyl-6-(2-methylphenyl)pyridin-3-yl]methyl]piperazin-1-carboxylat (800mg, 2,40mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (20mL), axit trifloaxetic (4mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm tạo ra 590mg (thô) hợp chất 1-[[2-methyl-6-(2-methylphenyl)pyridin-3-yl]methyl]piperazin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 282 $[M+H]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-metyl-6-(2-metylphenyl)pyridin-3-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11b)



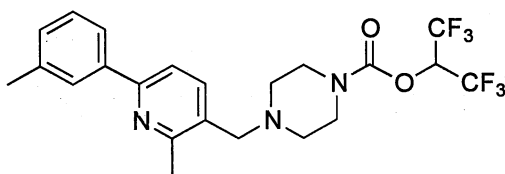
Bình đáy tròn 100mL, được nạp hợp chất triphosgen (63,0mg, 0,200mmol, 0,30 đương lượng), diclometan (10mL), 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (119mg, 0,710mmol, 1,00 đương lượng). Hợp chất N,N-di-isopropyletylamin (174mg, 1,35mmol, 2,00 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 1-[[2-metyl-6-(2-metylphenyl)pyridin-3-yl]metyl]piperazin (200mg, 0,710mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được pha loãng với nước (10mL). Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (230mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 146,2mg (hiệu suất 43%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-metyl-6-(2-metylphenyl)pyridin-3-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 3H), 7,19-7,28 (m, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,56-3,59 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,51-2,56 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺.

Ví dụ 113: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[6-(2-fluorophenyl)-2-metylpyridin-3-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11c)



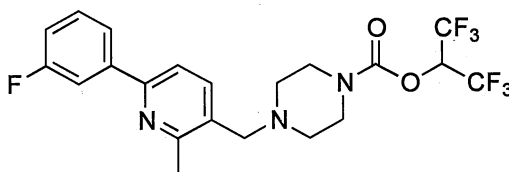
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 112. Bước 1 đến 4 sử dụng axit (2-flophenyl)boronic: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,97-8,02 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,56 (br, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,52 (br, 4H). LCMS (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 114: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-metyl-6-(3-metylphenyl)pyridin-3-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11d)



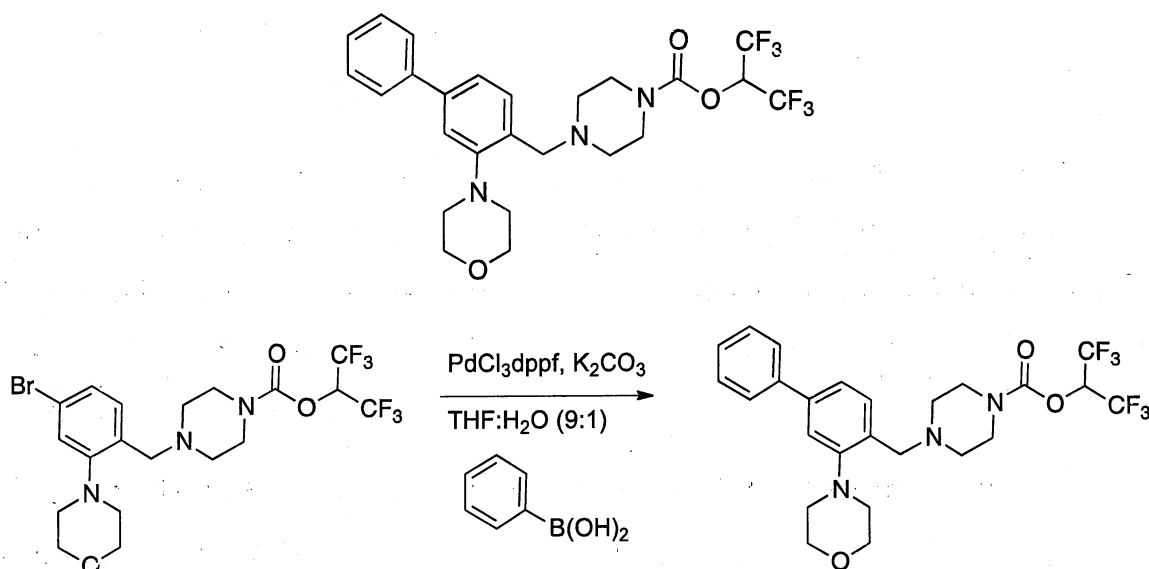
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 112. Bước 1 đến 4 sử dụng hợp chất axit (3-metylphenyl)boronic: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,71-5,80 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,51 (br, 4H), 2,44 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 115: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[6-(3-flophenyl)-2-metylpyridin-3-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11e)



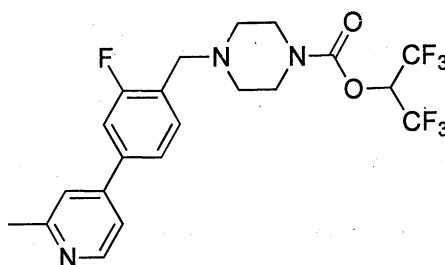
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 112. Bước 1 đến 4 sử dụng axit (3-flophenyl)boronic: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,76-7,81 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 5,57-5,84 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,49-2,55 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 116: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-((3-morpholino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (11f)

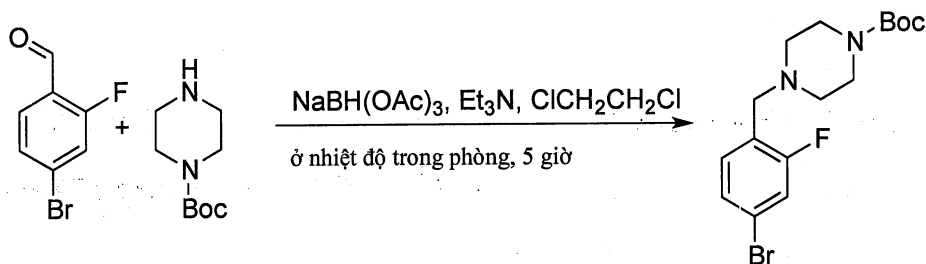


Bình đáy tròn được nạp hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-bromo-2-morpholinobenzyl)piperazin-1-carboxylat (Ví dụ 57, 30mg, 0,0562mmol), bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua (5mg, 6,13 μmol), axit phenylboronic (10mg, 82,0 μmol), và K_2CO_3 (21mg, 152 μmol). THF (4mL) và H_2O (0,4mL) được bổ sung vào và phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong CH_2Cl_2 và được rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa (2X) và nước muối (1X). Chất hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel (100% đến 80% hexan trong EtOAc) và thu được hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-((3-morpholino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)piperazin-1-carboxylat (18mg, 60%). ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 7,31 – 7,20 (m, 3H), 5,68 (h, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,53 – 3,39 (m, 4H), 3,00 – 2,93 (m, 4H), 2,47 (dt, $J = 9,9, 5,0$ Hz, 4H). LCMS (ESI, m/z): 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 117: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-flo-4-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11g)

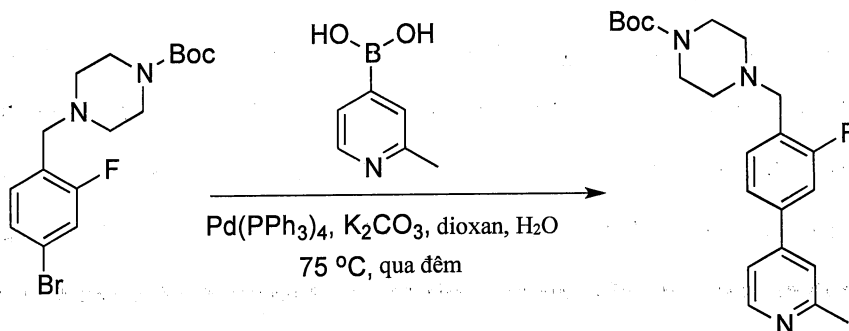


Bước 1: Hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-flophenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 500mL được nạp hợp chất 4-bromo-2-flobenzaldehyt (12,0g, 59,1mmol, 1,10 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (10,0g, 53,7mmol, 1,00 đương lượng), trietylamin (8,10g, 80,0mmol, 1,49 đương lượng) và dicloetan (100mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua rắn (34,2g, 161mmol, 3,01 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (200mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 200mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 200mL), được làm khô trên natri sunfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỡ (2/3) tạo ra 16,0g (hiệu suất 80%) hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-flophenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

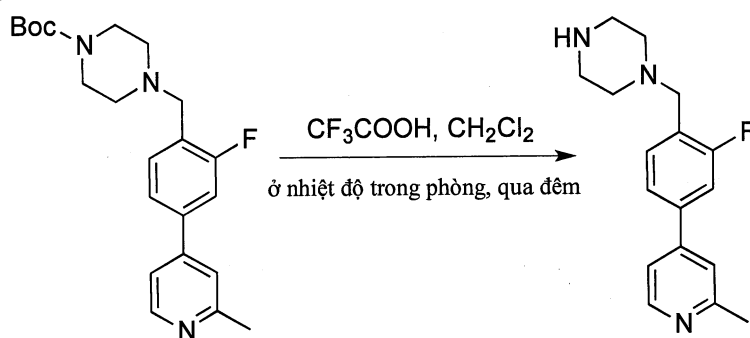
Bước 2: Hợp chất tert-butyl 4-[[2-flo-4-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 25mL được làm sạch bằng và duy trì dưới khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-flophenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat (1,00g, 2,68mmol, 1,00 đương lượng), axit (2-metylpyridin-4-yl)boronic (0,737g, 5,38mmol, 2,01 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,311g, 0,270mmol, 0,10 đương lượng), kali cacbonat (1,10g, 7,96mmol, 2,97 đương lượng), dioxan (10mL) và nước

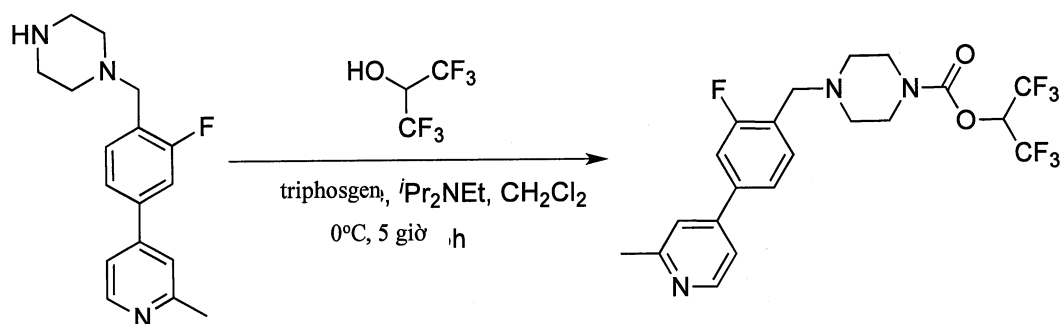
(2mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 75°C. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (10mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/2) tạo ra 0,600g (hiệu suất 58%) hợp chất tert-butyl 4-[[2-flu-4-(2-methylpyridin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 386 $[M+H]^+$.

Bước 3: Hợp chất 1-[[2-flu-4-(2-methylpyridin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin



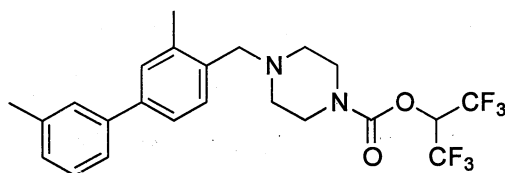
Bình đáy tròn 100mL được làm sạch bằng và duy trì dưới khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[2-flu-4-(2-methylpyridin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (1,00g, 2,59mmol, 1,00 đương lượng) và diclometan (20mL). Axit trifloaxetic (2,5mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (20mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 0,300g (hiệu suất 41%) hợp chất 1-[[2-flu-4-(2-methylpyridin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 286 $[M+H]^+$.

Bước 4: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-flu-4-(2-methylpyridin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11g)

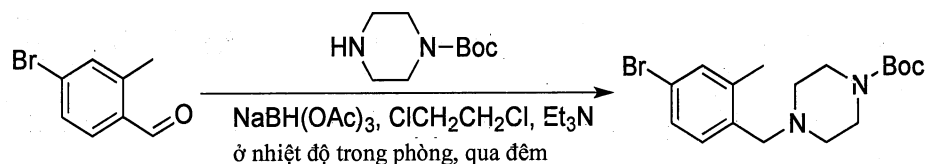


Bình đáy tròn 25mL được làm sạch bằng và duy trì dưới khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất triphosgen (55,0mg, 0,190mmol, 0,35 đương lượng), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (143mg, 0,530mmol, 1,00 đương lượng) và diclometan (3mL). Hợp chất N,N-di-isopropyletylamin (205mg, 1,59mmol, 3,02 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hợp chất 1-[[2-flu-4-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin (150mg, 0,530mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (2mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ 0°C. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (10mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng (2 x 10mL) nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (300mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 30% CH₃CN/70% Pha A tăng đến 70% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 30% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 30% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 120mg (hiệu suất 48%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[[2-flu-4-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 8,59 (d, *J*= 5,2 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,51-2,58 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 480 [M+H]⁺.

Ví dụ 118: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[[2-metyl-4-(3-metylphenyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11h)

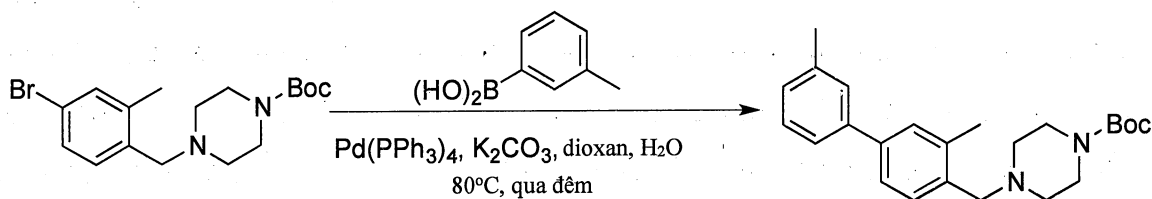


Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-methylphenyl)methyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 250mL được nạp hợp chất tert-butyl piperazin-1-carboxylat (2,80g, 15,0mmol, 1,00 đương lượng), 4-bromo-2-metylbenzaldehyt (3,28g, 16,5mmol, 1,10 đương lượng), diclometan (80mL). Trietylamin (4,56g, 45,1mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua (9,60g, 45,3mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được pha loãng với nước (100mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 60mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được chạy sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (20/80) tạo ra 5,70g (hiệu suất 98%) hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-methylphenyl)methyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, *m/z*): 369 [M+H]⁺.

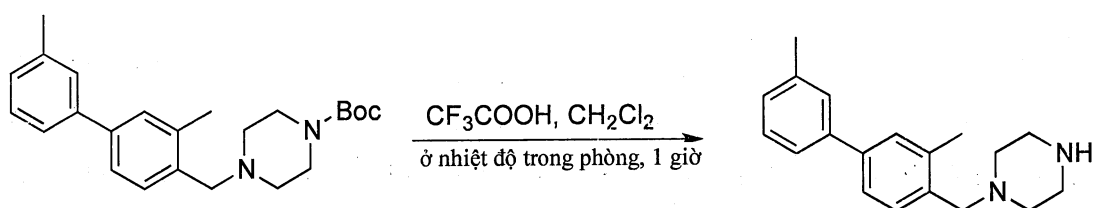
Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[2-metyl-4-(3-metylphenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-methylphenyl)methyl]piperazin-1-carboxylat (1,90g, 5,14mmol, 1,00 đương lượng), axit (3-metylphenyl)boronic (2,12g, 15,6mmol, 3,00 đương lượng), kali cacbonat (2,15g,

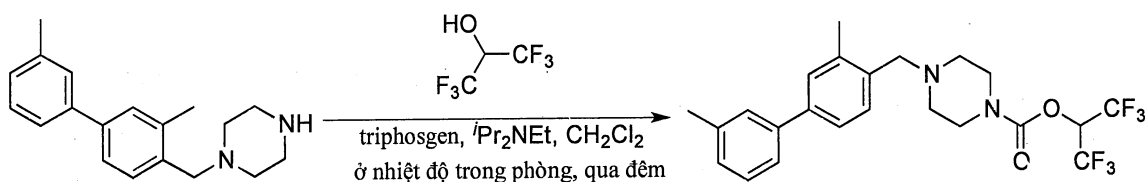
15,6mmol, 3,00 đương lượng), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,600g, 0,520mmol, 0,10 đương lượng), dioxan (25mL), nước (2,5mL) với khí trơ nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C , được pha loãng với nước (50mL), được chiết bằng diclometan (3 x 40mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (20/80) tạo ra trong 2,00g (hiệu suất 95%) hợp chất tert-butyl 4-[[2-metyl-4-(3-metylphenyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-[[2-metyl-4-(3-metylphenyl)phenyl]metyl]piperazin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[2-metyl-4-(3-metylphenyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (2,00g, 5,26mmol, 1,00 đương lượng), axit trifloaxetic (8mL), diclometan (40mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 1,50g (thô) hợp chất 1-[[2-metyl-4-(3-metylphenyl)phenyl]metyl]piperazin dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

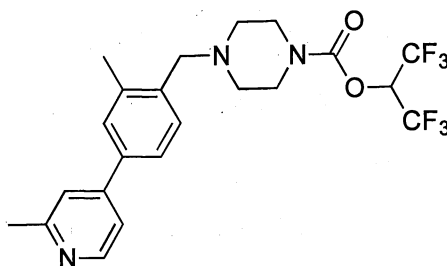
Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-metyl-4-(3-metylphenyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11h)



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất triphosgen (160mg, 0,540mmol, 0,30 đương lượng), diclometan (20mL). Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (302mg, 1,80mmol, 1,00 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (441mg, 3,41mmol, 1,90 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 1-[[2-metyl-4-(3-metylphenyl)phenyl]metyl]piperazin (500mg, 1,78mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được

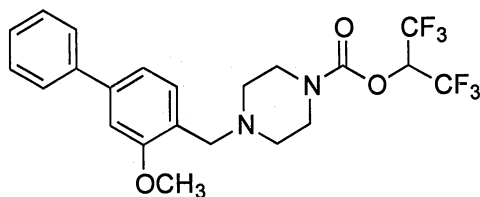
khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước (50mL), được chiết bằng diclometan (3 x 40mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (250mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 141mg (hiệu suất 16%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-metyl-4-(3-metylphenyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,30-7,42 (m, 6H), 7,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,76-5,82 (m, 1H), 3,55-3,58 (m, 6H), 2,45-2,53 (m, 10H). LCMS (ESI, *m/z*): 475 [M+H]⁺.

Ví dụ 119: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-metyl-4-(2-metylpyridin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11i)

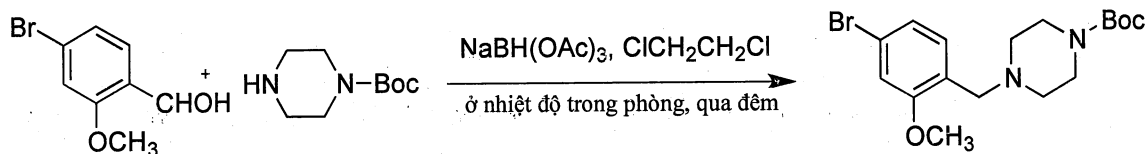


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 118 Bước 1 đến 4 sử dụng axit (2-metylpyridin-4-yl)boronic: ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 8,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 6H), 3,66 (s, 3H), 2,49-2,54 (m, 4H), 2,47 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺.

Ví dụ 120: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[(2-metoxi-4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat (11j)

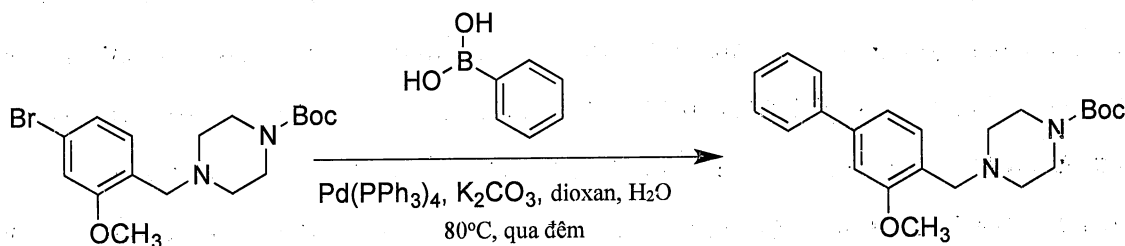


Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-metoxypheyl)metyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 4-bromo-2-metoxylbenzaldehyt (1,90g, 8,84mmol, 1,10 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,50g, 8,05mmol, 1,00 đương lượng), và diclometan (30mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua (5,10g, 24,0mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được pha loãng với nước (30mL). Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan (2 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (20/80) tạo ra 2,66g (hiệu suất 86%) hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-metoxypheyl)metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 385 $[M+H]^+$.

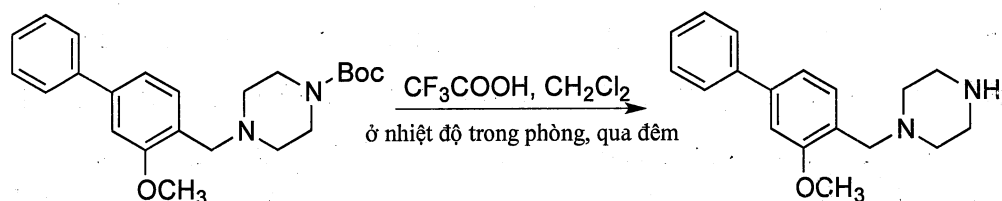
Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[(2-metoxy-4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được làm sạch bằng và duy trì dưới khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-metoxypheyl)metyl]piperazin-1-carboxylat (1,00g, 2,60mmol, 1,00 đương lượng), axit phenylboronic (0,640g, 5,25mmol, 2,02 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,300g, 0,260mmol, 0,10 đương lượng), kali cacbonat (1,08g, 7,81mmol, 3,01 đương lượng), dioxan (24mL), và nước (4mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C và tiếp đó được pha loãng với nước (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 5mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn

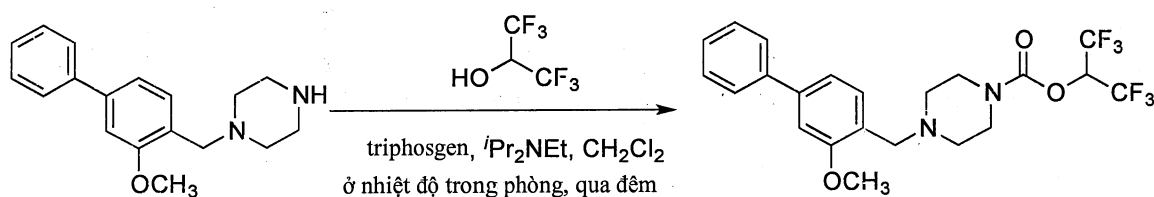
được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (3/7) tạo ra 0,850g (hiệu suất 86%) hợp chất tert-butyl 4-[(2-metoxi-4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 383 $[M+H]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-[(2-metoxi-4-phenylphenyl)metyl]piperazin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[(2-metoxi-4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat (850mg, 2,22mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (15mL), axit trifloaxetic (1,50mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm tạo ra 600mg (thô) hợp chất 1-[(2-metoxi-4-phenylphenyl)metyl]piperazin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 283 $[M+H]^+$.

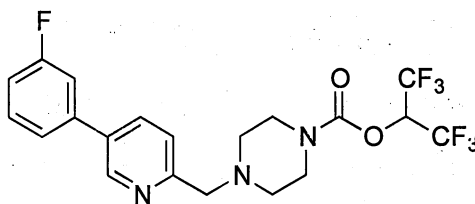
Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[(2-metoxi-4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat (11j)



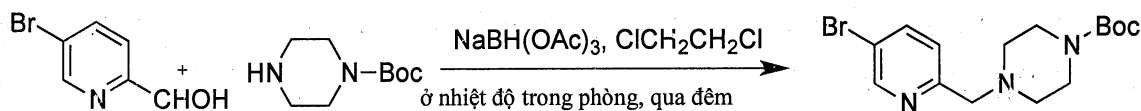
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất triphosgen (63,0mg, 0,210mmol, 0,30 đương lượng), diclometan (20mL), 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (119mg, 0,710mmol, 1,00 đương lượng). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (174mg, 1,35mmol, 1,90 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 1-[(2-metoxi-4-phenylphenyl)metyl]piperazin (200mg, 0,710mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được pha loãng với nước (5mL). Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 5mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (260mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH_3CN /80% Pha A tăng đến 80% CH_3CN trong thời

gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 120mg (hiệu suất 36%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[(2-metoxi-4-phenylphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,60 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,32-7,46 (m, 4H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58-3,63 (m, 6H), 2,51-2,57 (m, 4H). LCMS: (ESI, *m/z*): 477 [M+H]⁺.

Ví dụ 121: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-(3-flophenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11k)

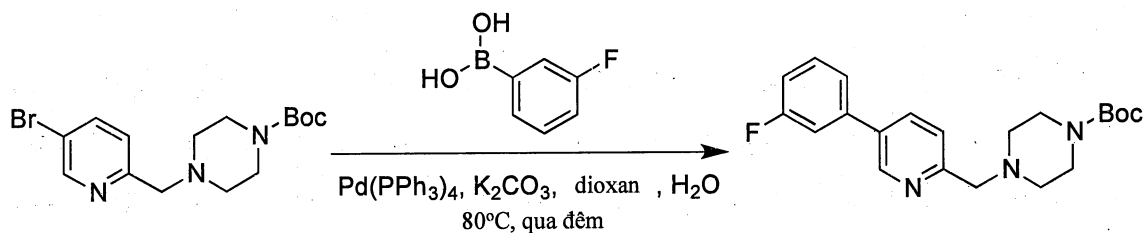


Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromopyridin-2-yl)metyl]piperazin-1-carboxylat



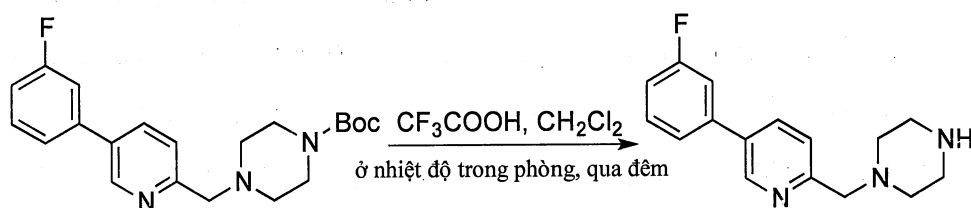
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất 4-bromopyridin-2-carbaldehyt (1,60g, 8,60mmol, 1,07 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,50g, 8,05mmol, 1,00 đương lượng), và diclometan (30mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxybohuydra (5,10g, 24,1mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được pha loãng với nước (30mL). Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan (2 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (45/55) tạo ra 2,70g (hiệu suất 94%) hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromopyridin-2-yl)metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, *m/z*): 356 [M+H]⁺.

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[5-(3-flophenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat



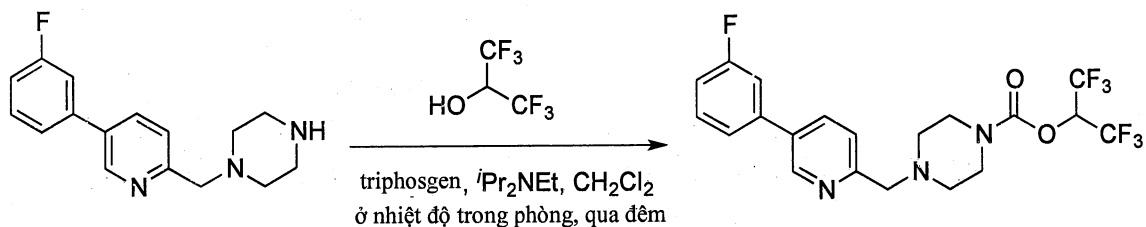
Bình đáy tròn 100mL được làm sạch bằng và duy trì khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất tert-butyl 4-[(5-bromopyridin-2-yl)metyl]piperazin-1-carboxylat (1,00 g, 2,81mmol, 1,00 đương lượng), axit (3-flophenyl)boronic (0,790g, 5,65mmol, 2,00 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,325g, 0,280mmol, 0,10 đương lượng), kali cacbonat (1,17g, 8,47mmol, 3,00 đương lượng), dioxan (24mL), và nước (4mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C và tiếp đó được pha loãng với nước (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 5mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/1) tạo ra 0,955g (hiệu suất 92%) hợp chất tert-butyl 4-[[5-(3-flophenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 372 $[M+H]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-[[5-(3-flophenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin



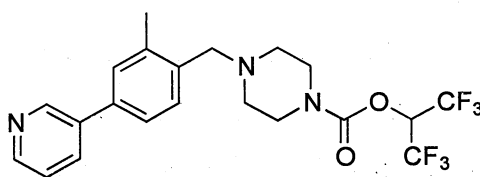
Bình đáy tròn 100mL, được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[5-(3-flophenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (950mg, 2,56mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (15mL), axit trifloaxetic (2mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được cô dưới áp suất giảm tạo ra 500mg (thô) hợp chất 1-[[5-(3-flophenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 272 $[M+H]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-(3-flophenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11k)



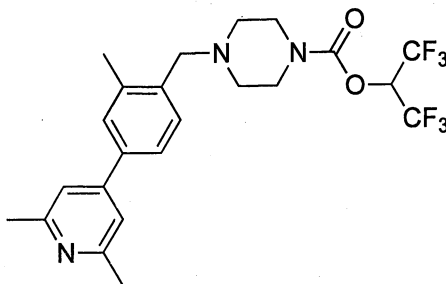
Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất triphosgen (66,0mg, 0,220mmol, 0,30 đương lượng), diclometan (20mL), 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (124mg, 0,740mmol, 1,00 đương lượng). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (181mg, 1,40mmol, 1,90 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 1-[[5-(3-flophenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin (200mg, 0,740mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được pha loãng với nước (5mL). Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 5mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (352mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 164mg (hiệu suất 48%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-(3-flophenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,62 (br, 4H), 2,58 (br, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 466 [M+H]⁺.

Ví dụ 122: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-metyl-4-(pyridin-3-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11l)

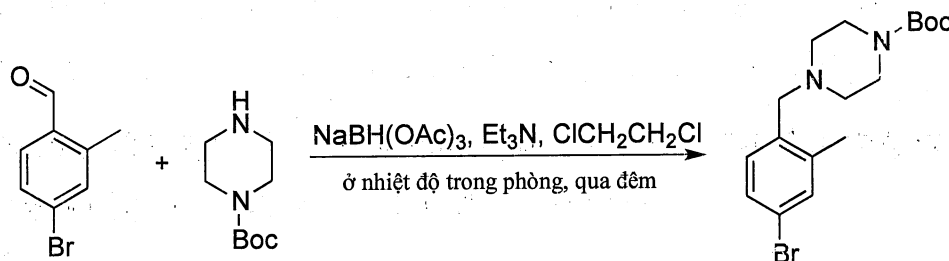


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 118. Bước 1 đến 4 sử dụng axit (pyridin-3-yl)boronic: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 8,85 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,58-8,60 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 4H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,56 (s, 6H), 2,49-2,51 (m, 7H). LCMS (ESI, m/z): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 123: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-2-methylphenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (11m)

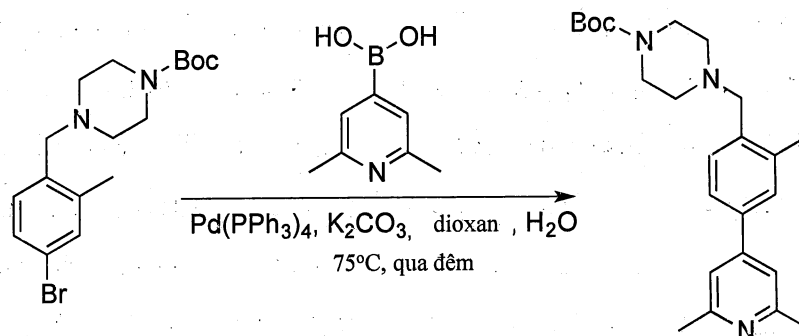


Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-methylphenyl)methyl]piperazin-1-carboxylat



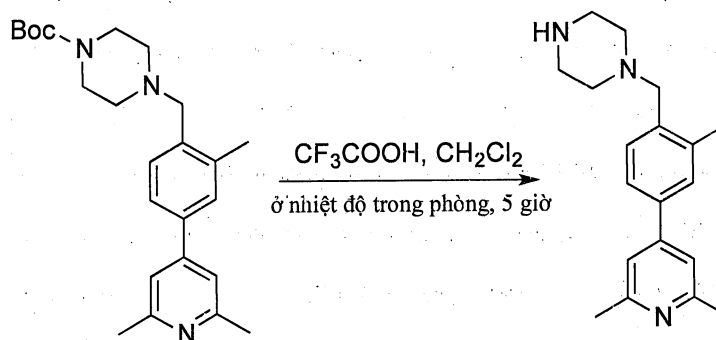
Bình đáy tròn 500mL được nạp hợp chất 4-bromo-2-methylbenzaldehyt (8,00g, 40,2mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (9,40g, 50,5mmol, 1,26 đương lượng), triethylamin (6,50g, 64,2mmol, 1,60 đương lượng) và dicloetan (200mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua rắn (27,0g, 127mmol, 3,17 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (100mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 200mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 200mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (2/3) tạo ra 10,0g (hiệu suất 67%) hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-methylphenyl)methyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-2-methylphenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 25mL được duy trì khí trơ nitơ được nạp hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-methylphenyl)methyl]piperazin-1-carboxylat (368mg, 1,00mmol, 1,00 đương lượng), axit (2,6-dimethylpyridin-4-yl)boronic (300mg, 1,99mmol, 1,99 đương lượng), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (116mg, 0,100mmol, 0,10 đương lượng), kali cacbonat (414mg, 3,00mmol, 3,01 đương lượng), dioxan (6mL) và nước (1mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 75°C. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (10mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng ethyl axetat (3 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với ethyl axetat/ete dầu mỏ (1/1) tạo ra 350mg (hiệu suất 89%) hợp chất tert-butyl 4-[[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-2-methylphenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

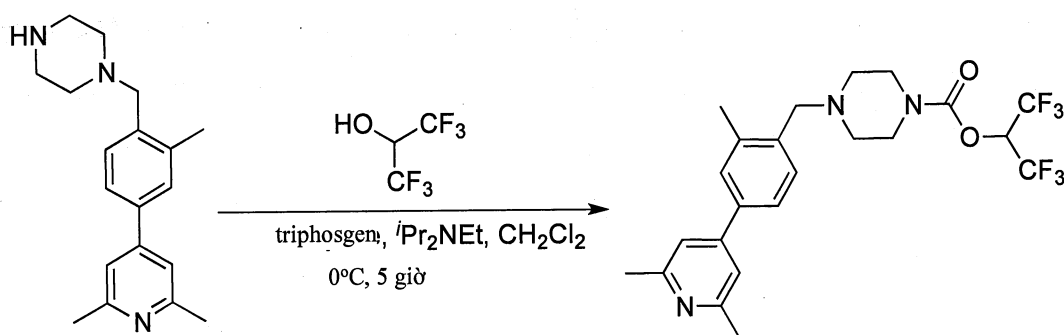
Bước 3: Điều chế hợp chất 1-[[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-2-methylphenyl]methyl]piperazin



Bình đáy tròn 50mL được duy trì khí trơ nitơ được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-2-methylphenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (350mg, 0,880mmol, 1,00 đương lượng) và diclometan (5mL). Axit trifloaxetic (0,5mL) được bổ

sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (10mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 270mg (thô) hợp chất 1-[[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-2-methylphenyl]metyl]piperazin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 296 $[M+H]^+$.

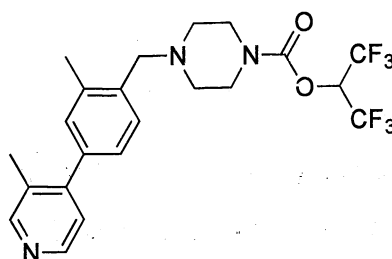
Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-2-methylphenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11m)



Bình đáy tròn 25mL được duy trì khí trơ nitơ được nạp hợp chất triphosgen (46,0mg, 0,150mmol, 0,35 đương lượng), 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (111mg, 0,660mmol, 1,50 đương lượng) và diclometan (3mL). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (170mg, 1,32mmol, 2,99 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hợp chất 1-[[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-2-methylphenyl]metyl]piperazin (130mg, 0,440mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (2mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 0°C. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (20mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (300mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 30% CH₃CN/70% Pha A tăng đến 70% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 30% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 30% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈,

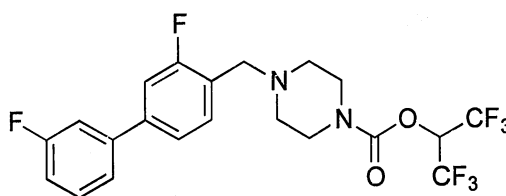
19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH_4HCO_3 trong nước (0,05%); Pha B: CH_3CN ; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 101mg (hiệu suất 47%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-2-methylphenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,42-7,45 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 6H), 3,62 (s, 6H), 2,48-2,53 (m, 4H), 2,46 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 124: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-metyl-4-(3-metylpyridin-4-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (11n)



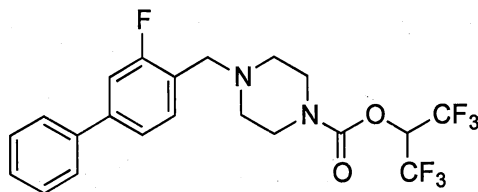
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 118 Bước 1 đến 4 sử dụng axit (3-metylpyridin-4-yl)boronic: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 8,51 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 3H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,58-3,60 (m, 6H), 2,51-2,60 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LCMS(ESI, m/z): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 125: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-flo-4-(3-flophenyl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (11o)



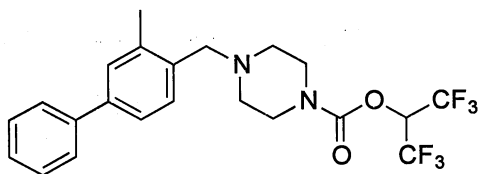
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 117 Bước 1 đến 4 sử dụng axit (3-flophenyl)boronic: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,33-7,51 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H), 3,59-3,81 (m, 6H), 2,54 (br, 4H). LCMS (ESI, m/z): 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 126: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[(2-fluoro-4-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-carboxylat (11p)



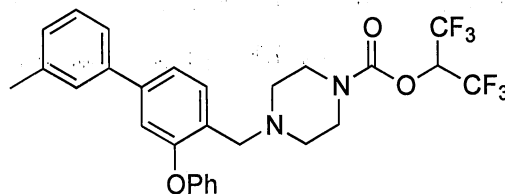
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 117. Bước 1 đến 4 sử dụng axit phenylboronic: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29-7,50 (m, 6H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,42-3,68 (m, 6H), 2,57-2,74 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 127: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[(2-methyl-4-phenylphenyl)methyl]piperazin-1-carboxylat (11q)

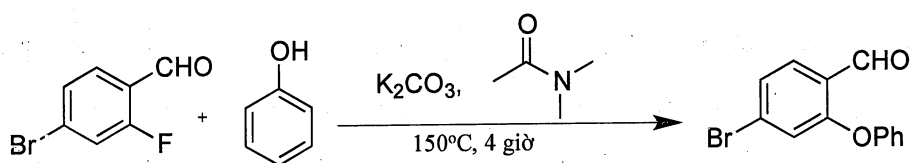


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 118. Bước 1 đến 4 sử dụng axit phenylboronic: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,57-7,60 (m, 2H), 7,31-7,60 (m, 6H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,53-3,55 (m, 6H), 2,43-2,49 (m, 7H). LCMS (ESI, m/z): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 128: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[[4-(3-methylphenyl)-2-phenoxyphenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat(11r)

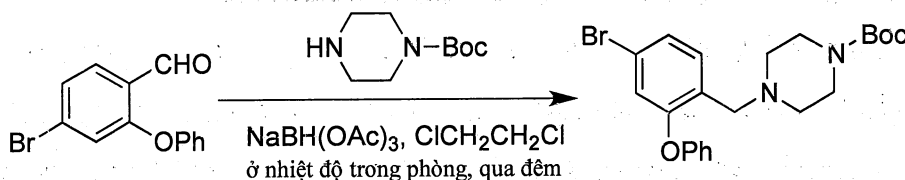


Bước 1: Điều chế hợp chất 4-bromo-2-phenoxybenzaldehyt



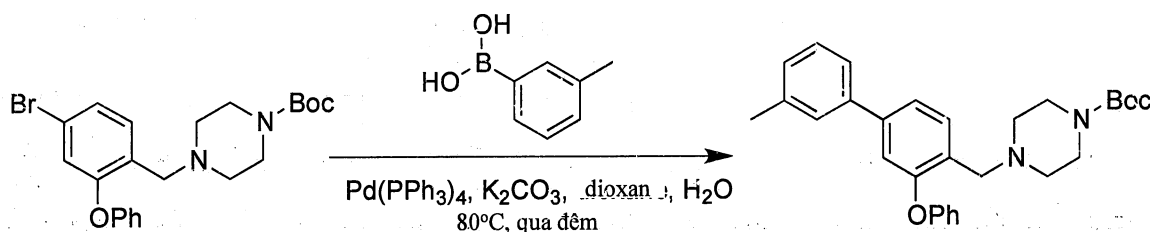
Bình đáy tròn 250mL được làm sạch bằng và duy trì dưới khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất 4-bromo-2-phenoxybenzaldehyt (2,00g, 9,85mmol, 1,00 đương lượng), phenol (0,926g, 9,84mmol, 1,00 đương lượng), kali cacbonat (1,35g, 9,77mmol, 0,99 đương lượng), và N,N-dimetylaxetamit (30mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 150°C và tiếp đó được pha loãng với nước (30mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/99) tạo ra 2,40g (hiệu suất 88%) hợp chất 4-bromo-2-phenoxybenzaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 10,51 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H). LCMS (ESI, m/z): 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-[(4-bromo-2-phenoxyphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat



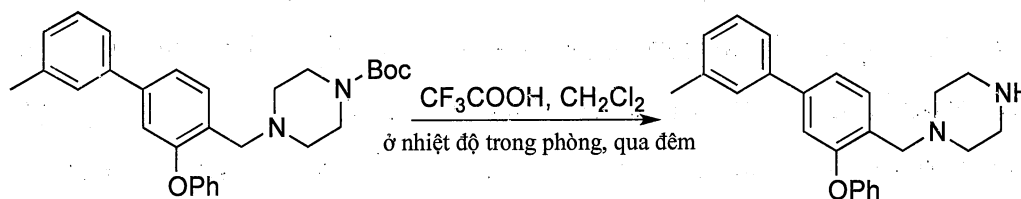
Bình đáy tròn 100mL, được nạp hợp chất 4-bromo-2-phenoxybenzaldehyt (1,00g, 3,61mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,674g, 3,62mmol, 1,00 đương lượng), và diclometan (30mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua (2,30g, 10,8mmol, 3,01 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được pha loãng với H_2O (10mL). Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan (2 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (8/92) tạo ra 1,20g (hiệu suất 74%) hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-phenoxyphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[4-(3-metylphenyl)-2-phenoxyphenyl)metyl]piperazin-1-carboxylat



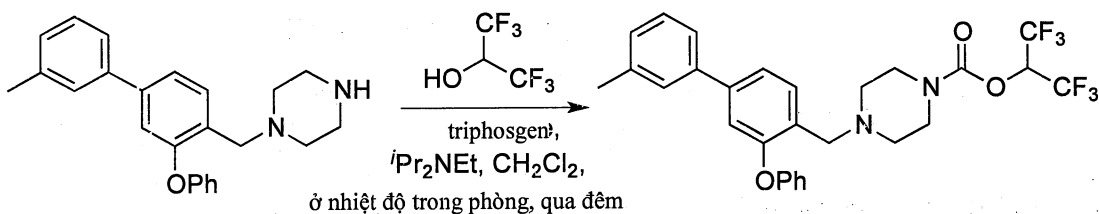
Bình đáy tròn 100mL được làm sạch bằng và duy trì khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-phenoxyphenyl)methyl]piperazin-1-carboxylat (1,20g, 2,68mmol, 1,00 đương lượng), axit (3-metylphenyl)boronic (0,730g, 5,37mmol, 2,00 đương lượng), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,310g, 0,270mmol, 0,10 đương lượng), kali cacbonat (1,10g, 7,96mmol, 2,97 đương lượng), dioxan (12mL), và nước (2mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C và tiếp đó được pha loãng với nước (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/9) tạo ra 1,00g (hiệu suất 81%) hợp chất tert-butyl 4-[[4-(3-metylphenyl)-2-phenoxyphenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1-[[4-(3-metylphenyl)-2-phenoxyphenyl]methyl]piperazin



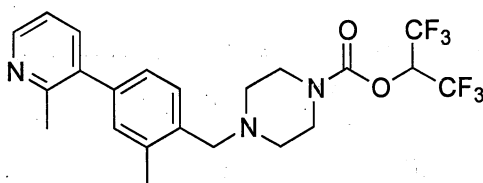
Bình đáy tròn 100mL, được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[4-(3-metylphenyl)-2-phenoxyphenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (1,00g, 2,18mmol, 1,00 đương lượng), axit trifloaxetic (1mL), diclometan (10mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 0,800g (thô) hợp chất 1-[[4-(3-metylphenyl)-2-phenoxyphenyl]methyl]piperazin dưới dạng dầu màu vàng LCMS (ESI, m/z): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 5: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[4-(3-metylphenyl)-2-phenoxyphenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (11r)



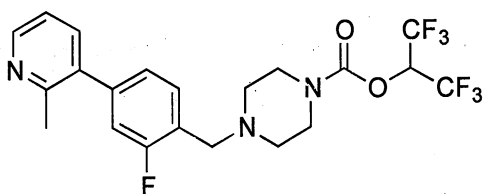
Bình đáy tròn 100mL, được nạp hợp chất triphosgen (50,0mg, 0,170mmol, 0,30 đương lượng); diclometan (10mL), 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (94,0mg, 0,560mmol, 1,00 đương lượng). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (144mg, 1,00mmol, 2,00 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 1-[[4-(3-metylphenyl)-2-phenoxyphenyl]metyl]piperazin (200mg, 0,560mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được pha loãng với nước (5mL). Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan (2 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (230mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5μm; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 173mg (hiệu suất 56%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[4-(3-metylphenyl)-2-phenoxyphenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H), 7,21-7,248 (m, 1H), 7,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 5,71-5,79 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (br, 4H), 2,50-2,51 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 553 [M+H]⁺.

Ví dụ 129: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-metyl-4-(2-metylpyridin-3-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11s)



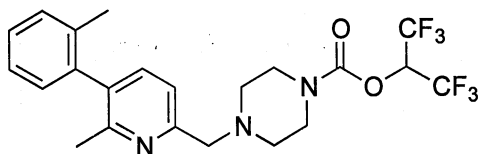
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 118. Bước 1 đến 4 sử dụng axit (2-methylpyridin-3-yl)boronic: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 5,76-5,82 (m, 1H), 3,56-3,59 (m, 6H), 2,51-2,54 (m, 7H), 2,43 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 130: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-fluoro-4-(2-methylpyridin-3-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (11t)

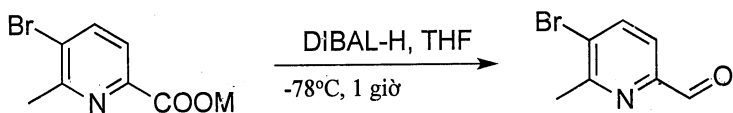


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 117. Bước 1 đến 4 sử dụng axit (2-methylpyridin-3-yl)boronic: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 8,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 6H), 2,54-2,58 (m, 7H). LCMS (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 131: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[6-methyl-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]methyl]piperazin-1-carboxylat(11u)



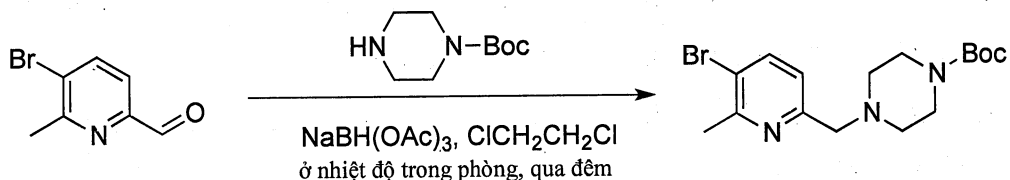
Bước 1: 5-bromo-6-methylpyridin-2-carbaldehyt



Bình đáy tròn 250mL được làm sạch bằng và duy trì dưới khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất methyl 5-bromo-6-methylpyridin-2-carboxylat (7,00g, 30,6mmol, 1,00 đương lượng), tetrahydrofuran (150mL). Hợp chất diisobutylaluminium hydrua (60mL, 1 mol/L trong hexan) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ -78°C . Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ -78°C , được làm dừng bằng amoni clorua (50mL), được chiết bằng ethyl axetat (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn

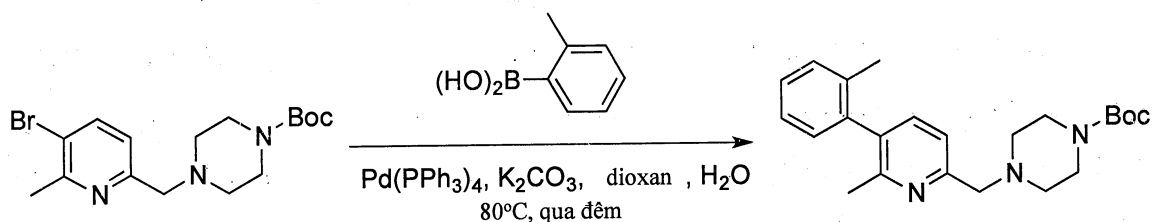
được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (10/90) tạo ra 4,90g (hiệu suất 76%) hợp chất 5-bromo-6-methylpyridin-2-carbaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 10,04 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,78 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[(5-bromo-6-methylpyridin-2-yl)methyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 250mL được nạp hợp chất 5-bromo-6-methylpyridin-2-carbaldehyt (4,90g, 24,6mmol, 1,00 đương lượng), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (4,60g, 24,7mmol, 1,01 đương lượng), 1,2-dicloetan (150mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxibohydrua (15,6g, 73,6mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước (50mL), được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (30/70) tạo ra 7,80g (hiệu suất 82%) hợp chất tert-butyl 4-[(5-bromo-6-methylpyridin-2-yl)methyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

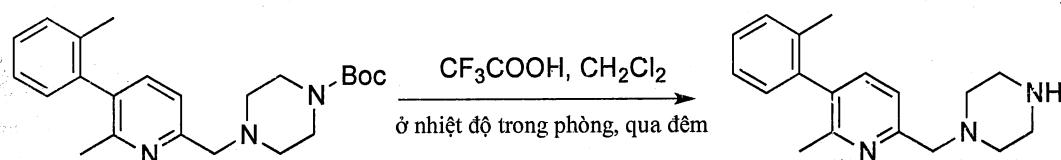
Bước 3: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[6-methyl-5-(2-methylphenyl)pyridin-2-yl]methyl]piperazin-1-carboxylat



Lọ nhỏ 40mL được làm sạch bằng và duy trì dưới khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất tert-butyl 4-[(5-bromo-6-methylpyridin-2-yl)methyl]piperazin-1-carboxylat (1,00g, 2,70mmol, 1,00 đương lượng), axit (2-methylphenyl)boronic (0,730g, 5,40mmol, 2,00 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,310g, 0,270mmol, 0,10 đương

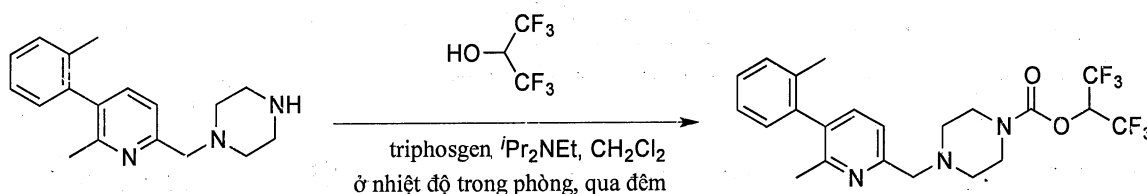
lượng), kali cacbonat (1,15g, 8,32mmol, 3,08 đương lượng), dioxan (15mL), nước (3mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C và được pha loãng với nước (20mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng etyl axetat (2 x 20mL) và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (60/40) tạo ra 1,00g (hiệu suất 92%) hợp chất tert-butyl 4-[[6-metyl-5-(2-metylphenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 382 $[M+H]^+$.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1-[[6-metyl-5-(2-metylphenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[6-metyl-5-(2-metylphenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (1,00g, 2,62mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (20mL). Axit trifloaxetic (2,5mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 0,800g (thô) hợp chất 1-[[6-metyl-5-(2-metylphenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 282 $[M+H]^+$.

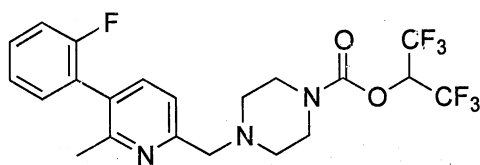
Bước 5: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[6-metyl-5-(2-metylphenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11u)



Lọ nhỏ 40mL được nạp dung dịch chứa hợp chất triphosgen (83,0mg, 0,280mmol, 0,39 đương lượng) trong diclometan (20mL), 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (141mg, 0,840mmol, 1,18 đương lượng). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (542mg, 4,19mmol, 5,90 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất 1-[[6-metyl-5-(2-metylphenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin (200mg, 0,710mmol, 1,00 đương lượng)

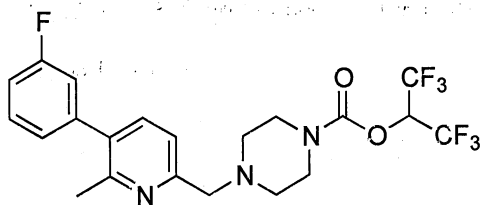
được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được chạy sắc ký trên cột C₁₈ với axetonitril/nước (40/60) tạo ra 219mg (hiệu suất 65%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-metyl-5-(2-metylphenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,43 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,09 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,65 (br, 4H), 2,63 (br, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺

Ví dụ 132: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-(3-flophenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11v)



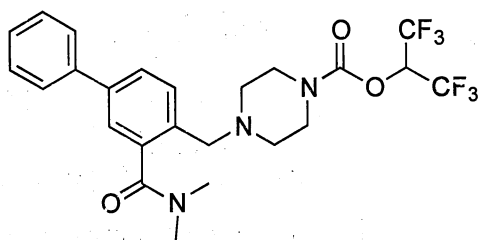
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 131 Bước 3-5 sử dụng axit (2-flophenyl)boronic. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 3H), 5,72-5,82 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,63 (br, 4H), 2,60 (br, 4H), 2,44 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 480 [M+H]⁺.

Ví dụ 133: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-(3-flophenyl)-6-metylpyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat(11w)

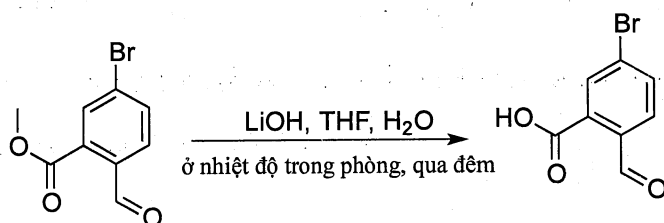


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 131 Bước 3 đến 5 sử dụng axit (3-flophenyl)boronic. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,45 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 3H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,62 (br, 4H), 2,59 (br, 4H), 2,50 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 480 [M+H]⁺.

Ví dụ 134: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-(dimetylcarbamoyl)-4-phenylphenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11x)

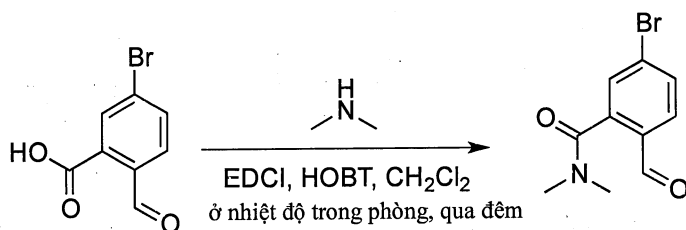


Bước 1: Điều chế axit 5-bromo-2-formylbenzoic



Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất metyl 5-bromo-2-formylbenzoat (1,00g, 4,11mmol, 1,00 đương lượng), lithi hydroxit (2,00g, 83,5mmol, 20,0 đương lượng), tetrahydrofuran (10mL), và H₂O (10mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Trị số pH của dung dịch được điều chỉnh đến 6 bằng dung dịch hydro clorua (2mol/L). Dung dịch thu được bằng cách lọc tạo ra 0,700g (thô) axit 5-bromo-2-formylbenzoic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI, *m/z*): 227 [M-H]⁻.

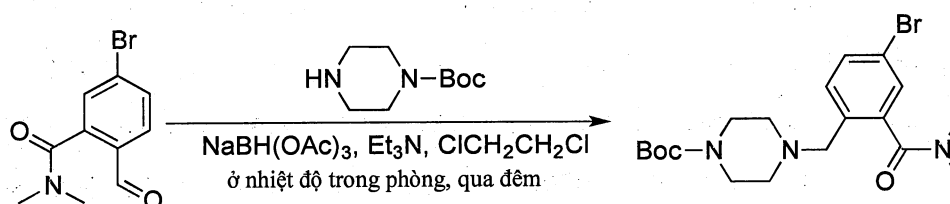
Bước 2: Điều chế hợp chất 5-bromo-2-formyl-N,N-dimethylbenzamidit



Bình đáy tròn 100mL được nạp axit 5-bromo-2-formylbenzoic (350mg, 1,53mmol, 1,00 đương lượng), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua (355mg, 1,85mmol, 1,20 đương lượng), 1-hydroxybenzotrizol (315mg, 2,33mmol, 1,50 đương lượng), diclometan (10mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dimetylamin (208mg, 4,61mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước (20mL), được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (50/50) tạo ra 86,0mg (hiệu suất 22%) hợp

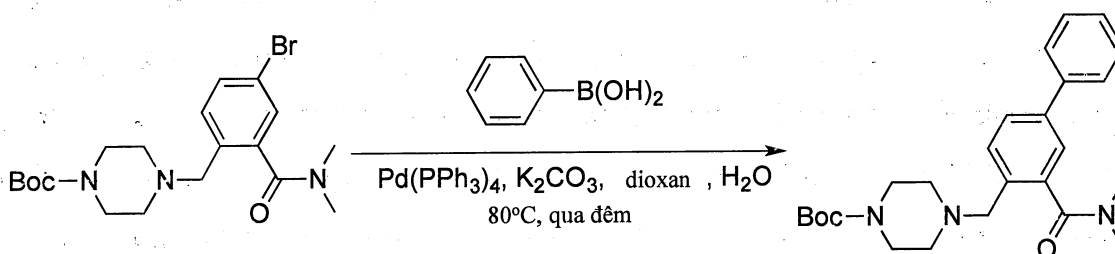
chất 5-bromo-2-formyl-N,N-dimethylbenzamid dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 256 $[M+H]^+$.

Bước 3: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[4-bromo-2-(dimethylcarbamoyl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất tert-butyl piperazin-1-carboxylat (86,0mg, 0,460mmol, 1,00 đương lượng), 5-bromo-2-formyl-N,N-dimethylbenzamid (130mg, 0,510mmol, 1,10 đương lượng), diclometan (10mL). Trietylamin (139mg, 1,37mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Natri triaxetoxybohydrua (293mg, 1,38mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước (15mL), được chiết bằng diclometan (3 x 15mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được chạy sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (50/50) tạo ra 170mg (hiệu suất 87%) hợp chất tert-butyl 4-[[4-bromo-2-(dimethylcarbamoyl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 426 $[M+H]^+$.

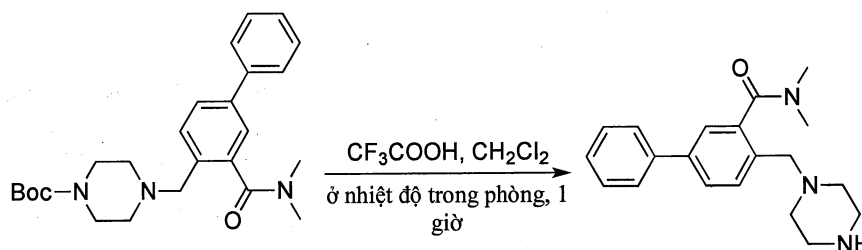
Bước 4: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[2-(dimethylcarbamoyl)-4-phenylphenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được làm sạch và duy trì bằng khí trơ nitơ, được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[4-bromo-2-(dimethylcarbamoyl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (130mg, 0,300mmol, 1,00 đương lượng), axit phenylboronic (113mg, 0,930mmol, 3,00 đương lượng), kali cacbonat (128mg, 0,930mmol, 3,00 đương lượng),

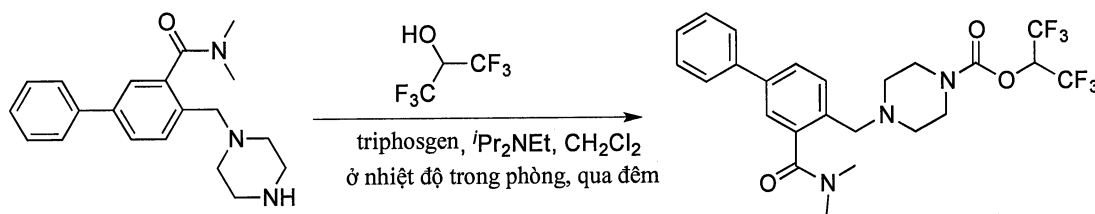
tetrakis(triphenylphosphin)paladi (36,0mg, 0,030mmol, 0,10 đương lượng), dioxan (4mL), H₂O (0,4mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được chạy sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (25/75) tạo ra 100mg (hiệu suất 79%) hợp chất tert-butyl 4-[[2-(dimethylcarbamoyl)-4-phenylphenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 424 [M+H]⁺.

Bước 5: Điều chế hợp chất N,N-dimetyl-5-phenyl-2-(piperazin-1-ylmetyl)benzamid



Bình đáy tròn 50mL được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[2-(dimethylcarbamoyl)-4-phenylphenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (300mg, 0,710mmol, 1,00 đương lượng), diclometan (5mL), axit trifloaxetic (1mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được cô dưới áp suất giảm tạo ra 229mg (thô) hợp chất N,N-dimetyl-5-phenyl-2-(piperazin-1-ylmetyl)benzamid dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 324 [M+H]⁺.

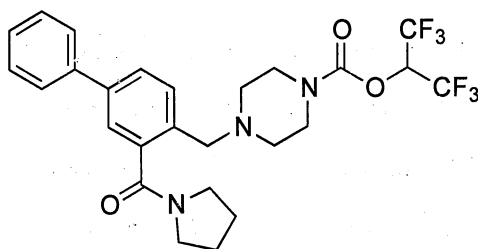
Bước 6: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-(dimethylcarbamoyl)-4-phenylphenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11x)



Bình đáy tròn 100mL được nạp hợp chất triphosgen (55,0mg, 0,190mmol, 0,30 đương lượng) trong diclometan (10mL). Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (104mg, 0,620mmol, 1,00 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (152mg, 1,18mmol, 1,90 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hợp chất N,N-dimetyl-5-phenyl-2-(piperazin-1-ylmetyl)benzamid (200mg, 0,620mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung

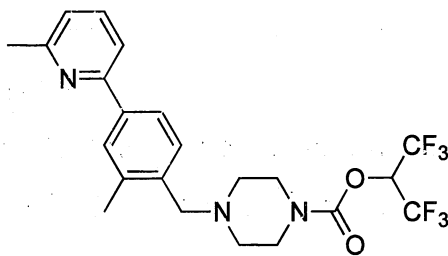
vào. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước (20mL), được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (240mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 20% CH₃CN/80% Pha A tăng đến 80% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 20% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 20% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 93,2mg (hiệu suất 28%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-(dimethylcarbamoyl)-4-phenylphenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,36-7,81 (m, 8H), 5,70-5,80 (m, 1H), 3,41-3,67 (m, 4H), 3,03-3,30 (m, 4H), 2,84-3,02 (m, 4H), 2,40-2,66 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 518 [M+H]⁺.

Ví dụ 135: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-([4-phenyl-2-[(pyrrolidin-1-yl)carbonyl]phenyl]metyl)piperazin-1-carboxylat (11y)



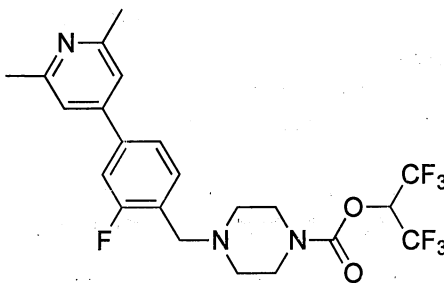
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 131 Bước 3 đến 5 sử dụng axit (3-flophenyl)boronic. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,26-7,70 (m, 8H), 5,72-5,78 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 4H), 3,27-3,50 (m, 4H), 3,23-3,24 (m, 2H), 2,49-2,50 (m, 4H), 1,88-2,05 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 544 [M+H]⁺.

Ví dụ 136: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-metyl-4-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11z)



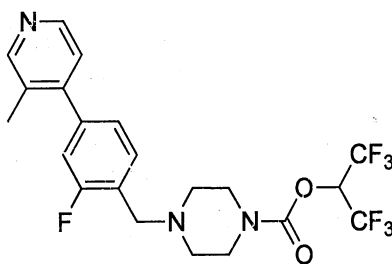
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 139. Bước 1 đến 4 sử dụng hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-methylphenyl)methyl]piperazin-1-carboxylat: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,56 (br, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,50 (br, 4H), 2,47 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 137: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[[4-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-2-fluorophenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (11aa)



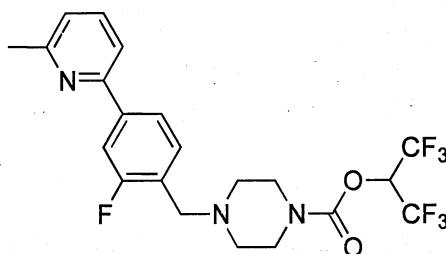
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 117. Bước 1 đến 4 sử dụng axit (2,6-dimethylpyridin-4-yl)boronic: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 7,46-7,50 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,18 (s, 2H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,60 (br, 4H), 2,62 (s, 6H), 2,52-2,58 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 138: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl 4-[[2-fluoro-4-(3-methylpyridin-4-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (11ab)

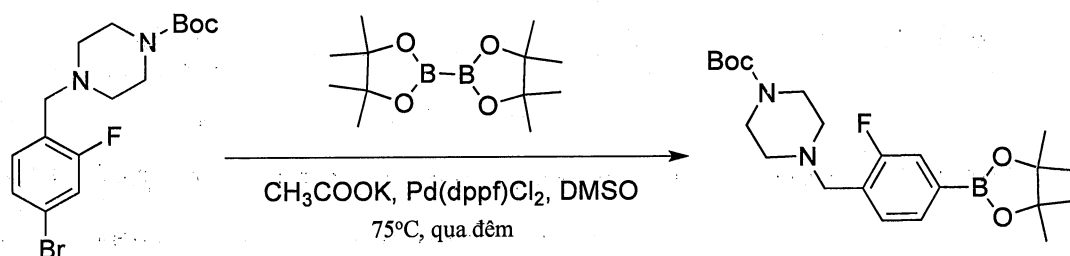


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 117. Bước 1 đến 4 sử dụng axit (3-methylpyridin-4-yl)boronic: ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) d 8,51-8,55 (m, 2H), 7,54 (t, $J=14,4$ Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 6H), 2,63 (br, 4H), 2,32 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 139: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-flu-4-(6-methylpyridin-2-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat (11ac)



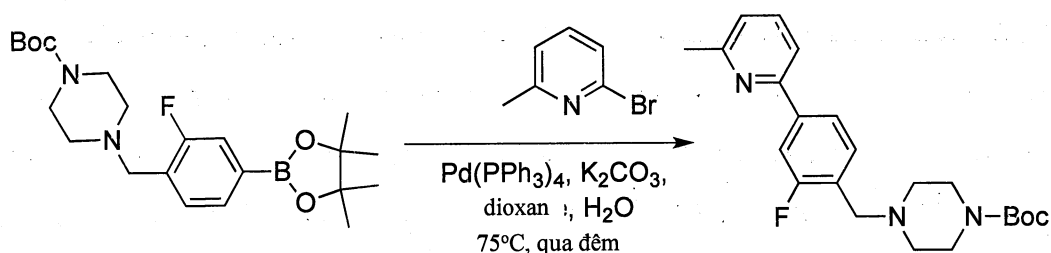
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[2-flu-4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 100mL được làm sạch bằng và duy trì dưới khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất tert-butyl 4-[(4-bromo-2-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-carboxylat (2,00g, 5,36mmol, 1,00 đương lượng, Ví dụ 117, Bước 1), hợp chất 4,4,5,5-tetrametyl-2-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (1,50g, 5,91mmol, 1,10 đương lượng), kali axetat (1,05g, 10,7mmol, 2,00 đương lượng), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (0,197g, 0,270mmol, 0,05 đương lượng) và dimetyl sulfoxit (20mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 75°C. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (30mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 30mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/2) tạo ra 1,50g (hiệu suất 67%) hợp chất tert-butyl

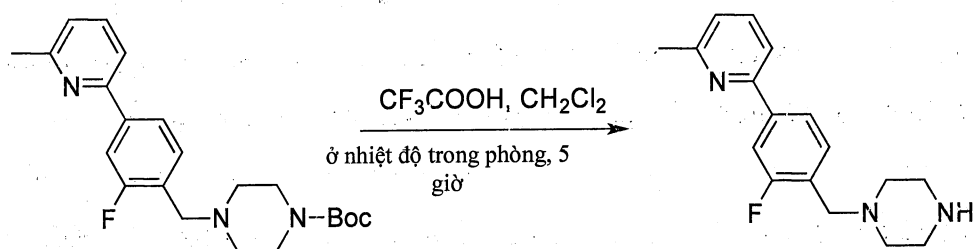
4-[[2-flo-4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu hơi lục. LCMS(ESI, m/z): 421 $[M+H]^+$

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-[[2-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat



Bình đáy tròn 25mL được làm sạch và duy trì bằng khí trơ nitơ và được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[2-flo-4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (1,50g, 3,57mmol, 1,00 đương lượng), 2-bromo-6-metylpyridin (0,916g, 5,32mmol, 1,49 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,413g, 0,360mmol, 0,10 đương lượng), kali cacbonat (1,50g, 10,8mmol, 3,04 đương lượng), dioxan (15mL) và nước (3mL). Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 75°C. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (20mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1/3) tạo ra 1,10g (hiệu suất 80%) hợp chất tert-butyl 4-[[2-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 386 $[M+H]^+$.

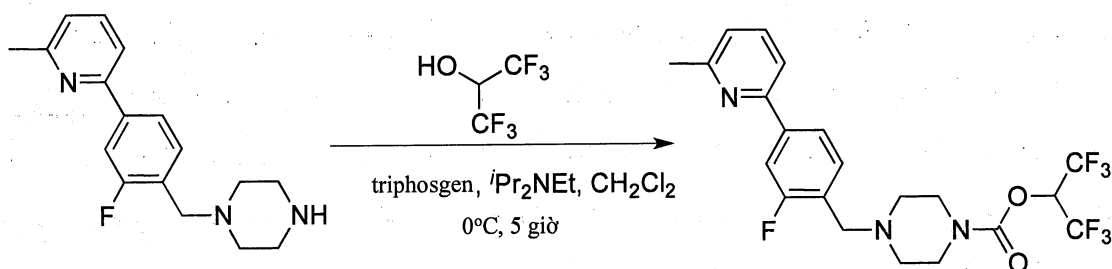
Bước 3: Điều chế hợp chất 1-[[2-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]piperazin



Bình đáy tròn 50mL được làm sạch bằng và duy trì dưới khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất tert-butyl 4-[[2-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-

carboxylat (1,10g, 2,85mmol, 1,00 đương lượng) và diclometan (12mL). Axit trifloaxetic (2mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (20mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 20mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm tạo ra 0,700g (hiệu suất 86%) hợp chất 1-[[2-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]piperazin dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 286 $[M+H]^+$.

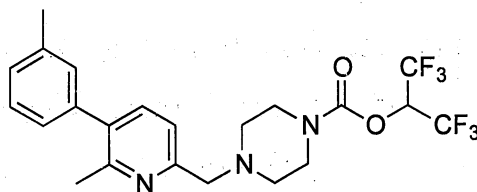
Bước 4: Điều chế hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat (11ac)



Bình đáy tròn 25mL được làm sạch bằng và duy trì dưới khí trơ nitơ tiếp đó được nạp hợp chất triphosgen (55,0mg, 0,190mmol, 0,35 đương lượng), 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (133mg, 0,790mmol, 1,51 đương lượng) và diclometan (3mL). Hợp chất N,N-diisopropyletylamin (204mg, 1,58mmol, 3,00 đương lượng) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hợp chất 1-[[2-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]piperazin (150mg, 0,530mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (2mL) được bổ sung vào bằng cách nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 0°C. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng LCMS. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (10mL). Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan (3 x 10mL) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (2 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô (320mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng điều kiện gradien sau đây: 30% CH₃CN/70% Pha A tăng đến 70% CH₃CN trong thời gian 10 phút, tiếp đó đến 100%

CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, giữ ở 100% CH₃CN trong thời gian 1,9 phút, tiếp đó giảm đến 30% CH₃CN trong thời gian 0,1 phút, và giữ ở 30% trong thời gian 1,9 phút, trên máy sắc ký Waters 2767-5. Cột: Xbridge Prep C₁₈, 19*150mm 5um; Pha động: Pha A: NH₄HCO₃ trong nước (0,05%); Pha B: CH₃CN; Bộ dò, UV220 & 254nm. Quy trình tinh chế tạo ra 102mg (hiệu suất 40%) hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 4-[[2-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7,73-7,76 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,60 -3,69 (m, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (br, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 480 [M+H]⁺.

Ví dụ 140: Hợp chất 1,1,1,3,3,3-hexafloropropan-2-yl 4-[[6-metyl-5-(3-metylphenyl)pyridin-2-yl]metyl]piperazin-1-carboxylat(11ad)



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình đại diện trong ví dụ 131 Bước 3 đến 5 sử dụng axit (3-metylphenyl)boronic. ¹H NMR 300MHz (CDCl₃) δ 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,62 (br, 4H), 2,58-2,60 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). LCMS: (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺.

Ví dụ 141

Các hợp chất được thử nghiệm để đánh giá MAGL của chúng và hoạt tính serin hydrolaza sử dụng các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* dưới đây.

Nhận dạng protein trên cơ sở hoạt tính cạnh tranh *in vitro*

Hệ protein (phần màng não chuột hoặc dịch tan tế bào) (50μL, 1,0mg/mL nồng độ protein tổng) được ủ trước với các nồng độ khác nhau của chất ức chế ở nhiệt độ 37°C. Sau thời gian 30 phút, FP-Rh (1,0μL, 50μM trong DMSO) được bổ sung vào và hỗn hợp được ủ trong thời gian 30 phút nữa ở nhiệt độ 37°C. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch đệm nạp SDS (50μL - 4X) và chạy trên SDS-PAGE. Sau khi tạo ảnh gel, hoạt

tính serin hydrolaza được xác định bằng cách đo cường độ huỳnh quang của các vạch gel tương ứng với MAGL, ABHD6 và FAAH sử dụng phần mềm ImageJ 1.43u.

Điều chế hệ protein não chuột từ chuột được xử lý chất ức chế

Chất ức chế được sử dụng cho chuột C57Bl/6J kiểu đại bằng ống thông vào dạ dày qua đường miệng trong tá được lỏng chứa polyetylen glycol. Mỗi con vật bị giết 4 giờ sau khi sử dụng và hệ protein trong não được điều chế và phân tích theo các phương pháp được thiết lập trước đây (xem Niphakis, M. J., *et al.* (2011) *ACS Chem. Neurosci.* and Long, J. Z., *et al.* *Nat. Chem. Biol.* 5:37-44)

Biểu hiện tái tổ hợp MAGL người trong các tế bào HEK293T

hMAGL được biểu hiện trong các tế bào HEK293T theo phương pháp được thông báo trước đây (xem Niphakis, Long, and Blankman, J. L., *et al.* (2007) *Chem. Biol.* 14:1347-1356). Dịch tan tế bào được pha loãng bằng hệ protein giả sử dụng trong các thử nghiệm ABPP cạnh tranh.

Hợp chất chứng minh hoạt tính trong các thử nghiệm trong ví dụ này như được chỉ ra trong bảng dưới đây (Bảng 6, 7 và 8). Hợp chất A là 4-nitrophenyl 4-(dibenzo[d][1,3]dioxol-5-yl(hydroxy)methyl)piperidin-1-carboxylat.

Bảng 6 Hợp chất	Chuột (trị số IC ₅₀ , nM)			MAGL não chuột (% ức chế tại 20mg/kg, qua đường miệng)	MAGL ở người (trị số IC ₅₀ , nM)
	MAGL	FAAH	ABHD6		
A	***	4700	**	>95	***
1a	***	>10.000	*	>95	***
1b	***	>10.000	**	13	—
1c	***	>10.000	*	>95	***
1d	***	>10.000	**	—	***
2a	***	>10.000	*	>95	***
2b	***	>10.000	*	>95	***
2c	**	>10.000	*	94	***
2d	***	>10.000	**	>95	***
2e	***	>10.000	**	—	***
2f	***	>10.000	*	—	***
2g	*	>10.000	*	—	—
2i	*	>6.000	**	—	—
2j	**	>10.000	*	—	—
2l	***	>10.000	**	—	—
3a	***	>10.000	***	>95	***
3b	**	>10.000	*	—	***

3c	*	>10.000	*	—	*
3d	*	>10.000	*	—	—
3e	*	>10.000	**	—	**
3f	**	>10.000	**	—	—
3g	**	>10.000	***	93	***
3h	*	>10.000	*	—	***
3i	**	>10.000	*	—	**
3j	**	>10.000	**	—	***
4a	**	>10.000	**	—	**
4b	***	>10.000	**	—	***
4c	***	>10.000	*	>95	***
4d	**	>10.000	*	—	**
4e	*	>10.000	*	—	*
4f	*	>10.000	*	—	*
4g	**	>10.000	**	—	**
4h	***	>10.000	*	—	*
4i	**	>10.000	*	—	**
6h	**	>10.000	**	—	—
6i	*	>10.000	*	—	—
6j	**	>10.000	***	>95	—
7k	*	>10.000	*	—	—
9b	***	>10.000	**	>95	—

*** nhỏ hơn 100nM; ** nằm trong khoảng từ 1000 đến 100nM; * lớn hơn 1000nM

Bảng 7

Hợp chất	Chuột (trị số IC50, nM)			MAGL não chuột (% ức chế tại 5mg/kg, qua đường miệng)	MAGL não chuột (ED50, mg/kg, qua đường miệng)	MAGL người (trị số IC50, nM)
	MAGL	FAAH	ABHD6			
9a	**	>10.000	**	—	—	—
9c	***	>10.000	*	100	—	—
9d	***	>10.000	*	—	###	—
9e	**	>5.000	**	—	—	—
9f	**	>10.000	**	—	—	—
9g	**	>10.000	*	—	—	—
9h	**	>10.000	**	—	—	—
9n	***	>10.000	*	75	—	—
9o	***	—	—	—	—	—
9p	***	—	—	—	—	—
9q	**	—	—	—	—	—
9r	***	—	—	—	—	—
9s	***	>6.250	**	—	###	***
9t	***	>6.250	*	—	#	—

9u	**	>6.250	*	—	—	—
9v	***	>6.250	**	—	—	—
9w	***	>1.250	*	—	—	—
9x	***	>250	—	—	—	—
9y	***	>250	—	—	—	—
9z	***	>10.000	*	—	###	***
9aa	**	>10.000	**	—	—	—
9ab	**	>10.000	*	—	—	—
9ad	***	>10.000	*	—	###	—
9ae	**	>10.000	**	—	—	—
9af	**	>10.000	*	—	###	—
9ag	***	>10.000	*	—	###	—
9ah	***	>10.000	***	—	—	—
9ai	***	>10.000	**	—	—	—
9ap	**	>10.000	*	—	—	—
9aq	***	>10.000	*	100	—	—
9ar	***	>10.000	*	75	—	—
9as	**	>10.000	*	—	—	—
9au	*	>10.000	*	—	—	—
9av	***	>10.000	*	75	—	—
9aw	**	>10.000	*	—	—	—
9ax	***	>10.000	*	75	—	—
9ay	***	>10.000	*	50	—	—
9az	**	>10.000	**	—	—	—
9ba	***	>10.000	*	—	—	—
9bb	***	>10.000	*	—	—	—
9be	**	>10.000	**	—	—	—
9bg	**	>10.000	*	—	—	—
9bh	***	>10.000	**	25	—	—
9bi	***	>10.000	*	50	—	—
9bj	***	>10.000	**	75	—	—
10b	**	—	—	—	—	—
10c	***	>6.250	**	—	—	—
10d	**	>10.000	**	—	—	—
10e	***	>10.000	***	—	—	—
10f	**	—	—	—	—	—
10g	***	>10.000	**	75	—	—
10h	**	>10.000	**	—	—	—
10i	***	>10.000	**	75	—	—
11f	*	—	—	—	—	—
11j	***	>10.000	*	—	—	—
11p	***	>10.000	*	—	—	—
11q	**	>10.000	*	—	—	—
11x	**	>10.000	*	—	—	—
11y	***	>10.000	*	75	—	—

*** nhỏ hơn 100 nM; ** nằm trong khoảng từ 1000 đến 100nM; * lớn hơn 1000nM

nhỏ hơn 4mg/kg; ## nằm trong khoảng từ 4 đến 8mg/kg; # lớn hơn 8mg/kg

Bảng 8

Hợp chất	% ức chế tại 1uM		
	MAGL	FAAH	ABHD6
2h	**	*	**
2k	**	*	**
9i	**	*	**
9j	**	*	**
9k	*	*	*
9l	*	*	*
9m	**	*	**
9ac	*	*	**
9aj	**	*	**
9ak	***	*	**
9al	**	*	**
9am	*	*	*
9n	**	*	**
9o	*	*	*
9at	**	*	*
9bc	**	*	*
9bd	**	*	**
9bf	**	*	*
10a	***	*	**
11a	**	*	**
11b	***	*	**
11c	**	*	**
11d	***	*	**
11e	***	*	**
11g	***	*	***
11h	**	*	*
11i	**	*	**
11k	***	*	**
11l	***	*	***
11m	**	*	**
11n	***	*	***
11o	***	*	**
11r	**	*	*
11s	**	*	**
11t	***	*	**
11u	**	*	**
11v	***	*	***
11w	***	*	**
11z	**	*	**
11aa	***	*	**
11ab	***	*	**

11ac	***	*	**
11ad	***	*	**

*** >75%; ** nằm trong khoảng từ 25 đến 75%; * <25%

Các tài liệu đưa vào để tham khảo

Tất cả các công bố và patent được đề cập trong bản mô tả này, bao gồm các mục được liệt kê dưới đây, được đưa vào trong bản mô tả này để tham khảo toàn bộ cho tất cả các mục đích như là công bố hoặc patent riêng lẻ được đưa vào cụ thể và riêng rẽ để tham khảo. Trong trường hợp có mâu thuẫn, đơn sáng chế, bao gồm các định nghĩa bất kỳ trong bản mô tả này, sẽ được áp dụng.

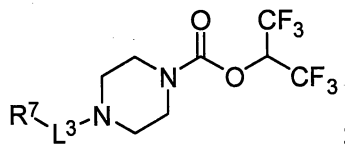
Các phương án tương đương

Trong khi các phương án đặc trưng của bản mô tả được bàn luận, phần mô tả nêu trên chỉ có mục đích minh họa và không có mục đích giới hạn. Nhiều cải biến sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan nhờ vào việc xem xét bản mô tả này. Toàn bộ phạm vi của bản mô tả nên được xác định bằng cách tham chiếu đến các điểm yêu cầu bảo hộ, cùng với phạm vi đầy đủ của các phương án tương đương, và bản mô tả, cùng với các biến thể như vậy.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các chữ số biểu hiện số lượng các thành phần, điều kiện phản ứng, v.v., được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ được hiểu là được biến đổi trong tất cả các trường hợp bằng thuật ngữ “khoảng.” Do đó, trừ khi có quy định trái ngược, các thông số bằng số được đưa ra trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo là các con số xấp xỉ mà có thể thay đổi phụ thuộc vào các đặc tính mong muốn được yêu cầu thu được theo sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



trong đó:

L^3 là liên kết, $-CH_2-$, $-S(O)_2-$ hoặc $-C(O)-$;

R^7 là phenyl, trong đó R^7 tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc độc lập được chọn từ R^h ;

R^a và R^b độc lập được chọn, trong mỗi trường hợp, từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-3} alkyl; trong đó C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, oxo, hydroxyl, dị vòng và phenyl;

hoặc R^a và R^b , khi chúng xuất hiện cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, có thể có nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, S và N, hoặc vòng spiro được chọn từ 8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan và 2,8-diazaspiro[4.5]decan, trong đó dị vòng no có 4 đến 6 cạnh hoặc vòng spiro tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, C_{1-6} alkyl, $-S(O)_w-C_{1-6}$ alkyl (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), hydroxyl, $-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, $-NH_2$ và $-NH-C(O)-C_{1-6}$ alkyl;

R^c được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), và C_{1-6} alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen); và

R^h được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ R^c), hydroxyl, xyano, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), C_{1-6} alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), R^aR^bN- , $R^a-C(O)NR^a-$, $R^aR^bN-SO_2-$, $R^aR^bN-C(O)-$, $R^a-S(O)_w-$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), $R^a-SO_2-NR^b-$ và heteroaryl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ R^c);

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó L^3 là $-\text{CH}_2-$.
3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó L^3 là $-\text{CH}_2-$ và R^h được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, metyl, etyl, propyl, t-butyl và CF_3), $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ và heteroaryl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc halogen).
4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó L^3 là $-\text{CH}_2-$ và R^h được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen) và $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$.
5. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^7 được thế bằng hai gốc độc lập được chọn từ R^h .
6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó L^3 là $-\text{CH}_2-$; và R^7 được thế bằng $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$ và gốc được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen) và $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen).
7. Hợp chất theo điểm 6, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^a và R^b , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng no có 4 đến 6 cạnh, có thể có nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S và N, và dị vòng no có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), hydroxyl, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{NH}_2$ và $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$.
8. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó dị vòng no có 4 đến 6 cạnh được chọn từ azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin và morpholin, và dị vòng no có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, oxo, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ (trong đó w là 0, 1 hoặc 2), hydroxyl, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{NH}_2$ và $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$.
9. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó dị vòng no có 4 đến 6 cạnh là pyrrolidin.

10. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó dị vòng no có 4 đến 6 cạnh là morpholin.
11. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó dị vòng no có 4 đến 6 cạnh là piperidin.
12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó L^3 là $-CH_2-$; và R^b được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, phenyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ halogen, metyl, etyl, propyl, t-butyl và CF_3), C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), C_{1-6} alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), và heteroaryl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba gốc, mỗi gốc độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc halogen).
13. Hợp chất theo điểm 12, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^7 được thế bằng hai gốc độc lập được chọn từ R^b .
14. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó L^3 là $-CH_2-$; và R^h được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, C_{1-6} alkyl (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen), C_{1-6} alkoxy (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen) và $R^aR^bN-C(O)-$.
15. Hợp chất theo điểm 14, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó R^7 được thế bằng hai gốc độc lập được chọn từ R^h .
16. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó L^3 là $-S(O)_2-$.
17. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó L^3 là $-C(O)-$.
18. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, trong đó L^3 là liên kết.
19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[2-(morpholin-4-yl)-4-(triflometyl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat, hoặc muối được dụng của chúng.
20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[3-flo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat, hoặc muối được dụng của chúng.
21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(pyrolidin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat, hoặc muối được dụng của chúng.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[3-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat, hoặc muối được dùng của chúng.
23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-[[5-clo-2-(morpholin-4-yl)phenyl]metyl]piperazin-1-carboxylat, hoặc muối được dùng của chúng.
24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)-4-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat, hoặc muối được dùng của chúng.
25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(2-(3-axetamidopyrrolidin-1-yl)-4-clobenzyl)piperazin-1-carboxylat, hoặc solvat, hydrat, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dùng của chúng.
26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat, hoặc solvat, hydrat, hoặc muối được dùng của chúng.
27. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-yl 4-(4-clo-2-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)benzyl)piperazin-1-carboxylat, hoặc solvat, hydrat, hoặc muối được dùng của chúng.
28. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và tá dược được dùng.