



(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)



1-0031864

(51)⁷ C07D 401/12; A61P 9/04; C07D 401/02; (13) B
C07D 471/04; C07D 407/02; C07D
407/14; C07D 409/02; C07D 411/14;
A61K 31/435; C07D 401/14

(21) 1-2017-03248

(22) 21/01/2016

(86) PCT/US2016/014365 21/01/2016

(87) WO2016/118774 A1 28/07/2016

(30) 62/106,571 22/01/2015 US

(45) 25/05/2022 410

(43) 25/01/2018 358A

(73) MYOKARDIA, INC. (US)

333 Allerton Avenue, South San Francisco, California 94080, United States of America

(72) OSLOB Johan (US); AUBELE Danielle (US); KIM Jae (US); MCDOWELL Robert (US); SONG Yonghong (US); SRAN Arvinder (US); ZHONG Min (US).

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

(54) HỢP CHẤT PIPERIDIN URE ĐƯỢC THỂ METYLSULFONYL Ở VỊ TRÍ 4 ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH GIÃN CƠ TIM VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất piperidin urê được thể metylsulfonyl ở vị trí 4 để điều trị bệnh giãn cơ tim (DCM-dilated cardiomyopathy) và tình trạng bệnh đi kèm với rối loạn chức năng tâm thu hoặc dự trữ tâm thu ở thất trái và/hoặc phải. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này liên quan đến lĩnh vực y học. Đặc biệt hơn là, sáng chế này cung cấp hợp chất có tính mới hữu ích cho việc điều trị bệnh cơ tim giãn (DCM), hoặc rối loạn tim mạch có đặc điểm sinh lý bệnh học của bệnh cơ tim giãn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh giãn cơ tim (DCM-Dilated cardiomyopath) bao gồm nhóm các bệnh tim mạch dẫn đến sự giãn tâm thất trái và rối loạn chức năng tâm thu (sự co bất thường). DCM có thể được chia thành dạng thiếu máu cục bộ (được cho là do bệnh động mạch vành) hoặc không thiếu máu cục bộ (bệnh tự phát của cơ tim). Sau đây, DCM là để chỉ bệnh tự phát không thiếu máu cục bộ của cơ tim. DCM có thể được cho là dấu hiệu chẩn đoán lâm sàng của bệnh DCM “tự phát” nếu không tìm ra nguyên nhân xác định (ngoại trừ yếu tố di truyền). DCM tự phát còn có thể được chia nhóm nhỏ hơn dựa trên nguyên nhân có thể được xác định. Các đột biến trong trên 30 gen, bao gồm các gen trong đơn vị cơ bản sợi cơ vân, xáo trộn tập hợp đa dạng các protein trong cơ tim gây ra kiểu hình DCM. Dữ liệu về dịch tễ học chỉ ra rằng khoảng 1 trong số 2.500 cá thể trong dân số nói chung bị mắc bệnh DCM tự phát.

Các đột biến gen trong đơn vị cơ bản sợi cơ vân gây ra DCM là có mức ngoại hiện cao, nhưng có một khoảng biến đổi rộng về độ nặng lâm sàng và diễn biến lâm sàng. Một số kiểu gen có liên quan đến giai đoạn bệnh ác tính hơn, nhưng có sự biến thiên tương đối giữa và thậm chí trong các họ mang cùng một đột biến. Trong khi nhiều bệnh nhân mắc DCM ghi nhận thấy rất ít hoặc không có triệu chứng trong thời gian kéo dài, DCM là bệnh tiến triển có gánh nặng tích lũy về tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong đáng kể. Dấu hiệu của DCM là tâm thất trái bị giãn, có hình tròn hơn so với bình thường, và chức năng tâm thu giảm. Bệnh nhân thường biểu hiện có các triệu chứng của bệnh suy tim: chứng khó thở, chứng khó thở nằm, giảm khả năng gắng sức, mệt mỏi, khó chịu vùng bụng và kém ăn. Các dấu hiệu có thể thấy bao gồm nhịp tim nhanh xoang, nhịp ngựa phi, tiếng thổi do sự chảy ngược của van hai lá, tiếng ran, căng tĩnh mạch cổ, chứng gan to, chứng phù ngoại biên và tay chân lạnh. Như với nhiều bệnh khác, các triệu chứng

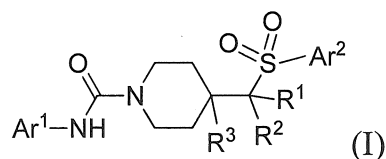
có xu hướng nặng hơn theo độ tuổi. Tiến trình bệnh này kết thúc bằng cách nhập viện điều trị bệnh suy tim mất bù và nguy cơ tăng lên đối với đột tử do rối loạn nhịp tim và tử vong do bơm máu kém.

Việc chẩn đoán phụ thuộc vào tiền sử bệnh và việc thăm khám thể chất. Dấu ấn sinh học huyết tương như peptit tăng bài natri niệu kiểu B (BNP -B-type natriuretic peptide) hoặc tiền-protein đầu N của nó (NT-proBNP) có thể giúp chẩn đoán và kiểm soát DCM, đặc biệt để phát hiện bệnh suy tim do bệnh phổi mắc đồng thời. Việc chụp X-quang mạch vành có thể xác định liệu bệnh suy tim là do nguyên nhân thiếu máu cục bộ hay không. Sinh thiết cơ trong tim có thể phân biệt DCM với quá trình bệnh có thể đòi hỏi chiến lược kiểm soát thay thế, như bệnh viêm cơ tim, bệnh về dự trữ tim, bệnh saccoit hoặc bệnh nhiễm sắc tố sắt mô.

Liệu pháp điều trị thuốc vẫn là giải pháp chính cho bệnh nhân mắc bệnh DCM và bệnh suy tim. Thuốc chẹn beta, chất ức chế ACE hoặc ARB, thuốc chẹn thụ thể corticoit khoáng, và thuốc lợi tiểu quai vẫn là lựa chọn điều trị chuẩn để điều trị triệu chứng của bệnh suy tim và làm giảm nguy cơ tử vong do tim mạch và tỷ lệ nhập viện do suy tim. Các máy khử rung tim cấy dưới da (ICD - Implantable cardioverter defibrillator) cho các bệnh nhân có phân số tổng xuất thất trái thấp hơn 30% có thể làm giảm tỷ lệ đột tử do rối loạn nhịp tim. Ngoài ra, liệu pháp tái đồng bộ tim (CRT- cardiac resynchronization therapy) đã thể hiện là cải thiện tăng tỷ lệ sống không còn bị suy tim ở các bệnh nhân được chọn. Mặc dù các liệu pháp can thiệp này, tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong của bệnh suy tim vẫn cao, và tỷ lệ nhập viện do suy tim vẫn là nguyên nhân chủ yếu nhất khiến phải nhập viện ở nhóm người già. Sáng chế đề xuất tác nhân và phương pháp điều trị mới mà đáp ứng được nhu cầu về phương pháp điều trị điều trị nâng cao vẫn chưa được đáp ứng của bệnh DCM và bệnh tim mạch liên quan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để khắc phục vấn đề nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó.

Trong công thức (I), Ar^1 là heteroaryl 5-6 cạnh có ít nhất một nguyên tử nito trong vòng; và tùy chọn được thế bằng từ 1-3 nhóm R^a . Ar^2 là aryl hoặc heteroaryl 5-10 cạnh tùy chọn được thế bằng từ 1-5 nhóm R^b . Ký hiệu R^1 và R^2 độc lập là thành phần được chọn từ H, F, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ đoteroalkyl, và C₁-C₄ haloalkyl; hoặc tùy chọn R^1 và R^2 có thể kết hợp để tạo ra nhân vòng cacbon C₃ đến C₅ tùy chọn được thế bằng một hoặc hai F. Ký hiệu R^3 thể hiện thành phần được chọn từ H, F, OH và C₁-C₄ alkyl.

Phần tử thế của mỗi Ar^1 và Ar^2 là như sau: mỗi R^a độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, $-COR^{a1}$, $-CO_2R^{a1}$, $-SO_2R^{a1}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, và $-CONR^{a1}R^{a2}$, trong đó mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₄ alkyl hoặc tùy chọn R^{a1} và R^{a2} khi được gắn với nguyên tử nito kết hợp để tạo ra vòng 4-6 cạnh; hoặc tùy chọn, hai phần tử thế R^a trên các nguyên tử liên kề trong vòng kết hợp để tạo ra vòng 5-6 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N và S; và mỗi R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ đoteroalkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, C₃-C₆ xycloalkyl, $-NR^{b1}R^{b2}$, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$, $-CONR^{b1}R^{b2}$, và heteroaryl 5-6 cạnh tùy chọn được thế bằng C₁-C₄ alkyl, và trong đó mỗi R^{b1} và R^{b2} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₄ alkyl hoặc tùy chọn R^{b1} và R^{b2} khi được gắn với nguyên tử nito kết hợp để tạo ra vòng 4-6 cạnh; hoặc tùy chọn, hai phần tử thế R^b trên các nguyên tử liên kề trong vòng kết hợp để tạo ra vòng 5-6 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N và S.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được mô tả trong đây và tá được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh giãn cơ tim. Phương pháp này bao gồm sử dụng cho đối tượng cần được điều trị lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được mô tả trong đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1A, 1B, 1C, 1D và 1E thể hiện sơ đồ tổng hợp hợp chất hoặc muối được dụng được mô tả trong đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Tổng quát

Nhóm chất piperidin urê được thể ở 4-metylsulfonyl và muối được dụng của nó được thấy là làm tăng khả năng co bằng cách làm tăng sự giải phóng phosphat từ myosin mà không kéo dài tâm thu hoặc rút ngắn tâm trương. Do vậy, các hợp chất này có thể làm tăng chức năng tâm thu ở bệnh nhân mắc DCM, giúp họ vượt qua chứng khó thở gắng sức gây suy nhược và mệt mỏi thường kèm theo của bệnh này. Các hợp chất này cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh tim khác có đặc trưng là hiệu suất tim giảm.

II. Định nghĩa

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “alkyl” để chỉ gốc béo thẳng hoặc phân nhánh, bão hòa, có số lượng nguyên tử cacbon được nêu. Alkyl có thể chứa số cacbon bất kỳ, như C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ và C₅₋₆. Ví dụ, C₁₋₆ alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, v.v.. Alkyl có thể để chỉ các nhóm alkyl có tối đa 20 nguyên tử cacbon, như, nhưng không giới hạn ở heptyl, octyl, nonyl, dexyl, v.v.. Trừ khi được nêu khác, nhóm alkyl là không được thể. Nhóm “alkyl được thể” có thể được thể bởi một hoặc nhiều gốc được chọn từ halo, hydroxy, amino, alkylamino, nitro, xyano, và alkoxy.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “xycloalkyl” để chỉ tổ hợp nhân một vòng, hai vòng ngưng tụ hoặc nhiều vòng tạo cầu bão hòa hoặc không bão hòa một phần, chứa từ 3 đến 12 nguyên tử trong vòng, hoặc số lượng nguyên tử đã nêu. Xycloalkyl có thể bao gồm số lượng cacbon bất kỳ, như C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, và C₆₋₈. Nhân xycloalkyl một vòng bão hòa bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xyclooctyl. Nhân xycloalkyl hai vòng và nhiều vòng bão hòa bao gồm, ví dụ, norbornan, [2.2.2] bixyclooctan, decahydronaphtalen và adamantan. Nhóm xycloalkyl cũng có thể không bão hòa một phần, có một hoặc nhiều liên kết đôi trong nhân. Nhóm xycloalkyl đặc trưng là không bão hòa một phần bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohexadien (đồng phân 1,3- và 1,4-), xyclohepten, xycloheptadien, xycloocten, xyclooctadien (đồng phân 1,3-, 1,4- và 1,5-), norbornen, và norbornadien. Trừ khi nêu khác, các nhóm xycloalkyl là không được

thế. Nhóm “xycloalkyl được thế” có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halo, hydroxy, amino, alkylamino, nitro, xyano, và alkoxy.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “heteroxycloalkyl” để chỉ hệ nhân bão hòa có từ 3 đến 12 nguyên tử trong vòng và từ 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn từ N, O và S. Dị nguyên tử khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, B, Al, Si và P cũng có thể có trong nhóm heteroxycloalkyl. Dị nguyên tử có thể được oxy hóa để tạo ra gốc như, nhưng không giới hạn ở, -S(O)- và -S(O)₂-. Nhóm heteroxycloalkyl có thể có số lượng nguyên tử trong vòng bất kỳ, như, từ 3 đến 6, từ 4 đến 6, từ 5 đến 6, hoặc từ 4 đến 7 nguyên tử trong vòng. Số lượng dị nguyên tử thích hợp bất kỳ có thể bao gồm trong nhóm heteroxycloalkyl, như 1, 2, 3, hoặc 4, hoặc 1 đến 2, 1 đến 3, 1 đến 4, 2 đến 3, 2 đến 4, hoặc 3 đến 4. Ví dụ nhóm heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aziridin, azetidin, pyrrolidin, piperidin, azepan, azocan, quinuclidin, pyrazolidin, imidazolidin, piperazin (đồng phân 1,2-, 1,3- và 1,4-), oxiran, oxetan, tetrahydrofuran, oxan (tetrahydropyran), oxepan, thiiran, thietan, thiolan (tetrahydrothiophen), thian (tetrahydrothiopyran), oxazolidin, isoxazolidin, thiazolidin, isothiazolidin, dioxolan, dithiolan, morpholin, thiomorpholin, dioxan, hoặc dithian. Các nhóm heteroxycloalkyl là không được thế, nhưng có thể được mô tả, theo một số phương án ở dạng được thế. Các nhóm “heteroxycloalkyl được thế” có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halo, hydroxy, amino, alkylamino, nitro, xyano, và alkoxy.

Thuật ngữ "aryl" hoặc "nhân thơm" có nghĩa là, trừ khi nêu khác, nhóm hydrocacbon, đặc trưng là thơm, nhiều vị trí không bão hòa có thể là một nhân hoặc nhiều nhân (tối đa ba nhân) được ngưng tụ với nhau hoặc liên kết cộng hóa trị. Ví dụ không hạn chế về nhóm aryl bao gồm phenyl, naphtyl và biphenyl.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “heteroaryl” để chỉ tổ hợp một vòng hoặc hai vòng ngưng tụ hoặc nhân thơm ba vòng chứa từ 5 đến 16 nguyên tử trong vòng, trong đó từ 1 đến 5 trong số các nguyên tử trong vòng là dị nguyên tử như N, O hoặc S. Dị nguyên tử khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, B, Al, Si và P cũng có thể có trong nhóm heteroaryl. Dị nguyên tử có thể được oxy hóa để tạo ra gốc như, nhưng không giới hạn ở, -S(O)- và -S(O)₂-. Nhóm heteroaryl có thể bao gồm số lượng nguyên tử trong vòng bất kỳ, như, 5 đến 6, 5 đến 8, 6 đến 8, 5 đến 9, 5 đến 10, 5 đến 11, hoặc 5 đến 12 nguyên tử trong vòng. Số lượng dị nguyên tử thích hợp bất kỳ có thể có trong nhóm

heteroaryl, như 1, 2, 3, 4, hoặc 5, hoặc 1 đến 2, 1 đến 3, 1 đến 4, 1 đến 5, 2 đến 3, 2 đến 4, 2 đến 5, 3 đến 4, hoặc 3 đến 5. Nhóm heteroaryl có thể có từ 5 đến 8 nguyên tử trong vòng và từ 1 đến 4 dị nguyên tử, hoặc từ 5 đến 8 nguyên tử trong vòng và từ 1 đến 3 dị nguyên tử, hoặc từ 5 đến 6 nguyên tử trong vòng và từ 1 đến 4 dị nguyên tử, hoặc từ 5 đến 6 nguyên tử trong vòng và từ 1 đến 3 dị nguyên tử. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrol, pyridin, imidazol, pyrazol, triazol, tetrazol, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, triazin (đồng phân 1,2,3-, 1,2,4- và 1,3,5-), thiophen, furan, thiazol, isothiazol, oxazol, và isoxazol. Nhóm heteroaryl là không được thể, nhưng có thể được mô tả, theo một số phương án ở dạng được thể. Nhóm “heteroaryl được thể” có thể được thể bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halo, hydroxy, amino, alkylamino, nitro, xyano, và alkoxy.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “alkoxy” để chỉ nhóm alkyl có nguyên tử oxy nối nhóm alkyl với điểm gắn: *tức là*, alkyl-O-. Như đối với phần alkyl, nhóm alkoxy có thể có số lượng nguyên tử cacbon thích hợp bất kỳ, như C₁₋₆ hoặc C₁₋₄. Nhóm alkoxy bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, 2-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexoxy, v.v.. Nhóm alkoxy là không được thể, nhưng có thể được mô tả, theo một số phương án ở dạng được thể. Nhóm “alkoxy được thể” có thể được thể bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halo, hydroxy, amino, alkylamino, nitro, xyano, và alkoxy.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “halo” và “halogen” để chỉ flo, clo, brom và iot.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “được dụng” để chỉ một chất tương thích với hợp chất theo sáng chế, cũng như với thành phần khác bất kỳ mà hợp chất được bào chế cùng. Hơn nữa, chất được dụng là không độc với người dùng chất này.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “muối” để chỉ muối axit hoặc bazơ của hợp chất theo sáng chế. Muối được dụng có thể có nguồn gốc từ, ví dụ, từ axit vô cơ (axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, và axit tương tự), axit hữu cơ (axit axetic, axit propionic, axit glutamic, axit xitric và tương tự), và ion amoni bậc bốn. Hiểu rằng muối được dụng là không độc. Thông tin thêm về muối được dụng thích hợp có thể được tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences, lần xuất bản thứ 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Có thể tạo ra lại dạng trung hòa của hợp chất bằng cách cho tiếp xúc muối với bazơ hoặc axit và tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng gốc của hợp chất khác với các dạng muối khác nhau về một số đặc điểm vật lý, như độ tan trong dung môi phân cực, nhưng theo cách khác các muối này là tương đương với dạng gốc của hợp chất theo mục đích của sáng chế.

Một số hợp chất theo sáng chế có nguyên tử cacbon bất đối (tâm quang học) hoặc liên kết đôi; raxemat, chất đồng phân không đối quang, đồng phân dị hình, đồng phân vị trí và các đồng phân cụ thể (ví dụ, các đồng phân đối ảnh riêng biệt) tất cả được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế. Khi trình bày một mô hình hóa lập thể, có nghĩa là chỉ hợp chất trong đó có một trong các đồng phân và gần như không có đồng phân khác. “Gần như không có” đồng phân khác biểu thị là ít nhất tỷ lệ 70/30 của hai đồng phân ở tâm hóa học lập thể, tốt hơn là 80/20, 90/10, hoặc 95/5 hoặc hơn. Theo một số phương án, một trong các đồng phân sẽ có mặt với lượng ít nhất là 99%.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa tỷ lệ không có trong tự nhiên của đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều nguyên tử cấu tạo nên hợp chất. Tỷ lệ không có trong tự nhiên của chất đồng vị có thể được xác định là nằm trong khoảng từ lượng tìm thấy trong tự nhiên đến lượng gồm có 100% nguyên tử quan tâm. Ví dụ, hợp chất có thể chứa các đồng vị phóng xạ, như triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc cacbon-14 (^{14}C), hoặc đồng vị không phóng xạ, như đoteri (^2H) hoặc cacbon-13 (^{13}C). Các biến đổi đồng vị này có thể bổ sung thêm tính ứng dụng cho các chất được mô tả trong phần khác trong sáng chế này. Ví dụ, biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế có thể có thêm ứng dụng, bao gồm nhưng không giới hạn ở, làm thuốc thử chẩn đoán và/hoặc thuốc thử ghi ảnh, hoặc làm tác nhân điều trị gây độc tế bào/gây độc phóng xạ. Ngoài ra, biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế có thể có đặc điểm dược động học và dược lực thay đổi, điều này góp phần làm tăng độ an toàn, độ dung nạp hoặc hiệu lực trong điều trị. Tất cả các biến đổi đồng vị của hợp chất theo sáng chế, có tính phóng xạ hoặc không, được dự tính là nằm trong phạm vi sáng chế. Khi được đề cập cụ thể, như, C₁-C₄ đoteroalkyl – thuật ngữ để chỉ nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon được nêu rõ và có nguyên tử hydro được thay thế bởi đoteri với số lượng từ một đến dạng per-đotero, trong đó độ thay thế đoteri là lớn hơn mức độ nhiều trong tự nhiên của đoteri – đặc trưng là mức thay thế đoteri ở mức 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% hoặc hơn. Ví dụ về C₁-C₄ đoteroalkyl là -CD₃, -CH₂CD₃, -CD₂CD₃, -CH₂CH₂CH₂D, và gốc tương tự.

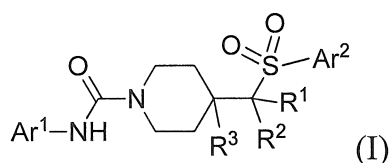
Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “dược phẩm” để chỉ sản phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, tá dược như xác định trong đây, và các thành phần tùy chọn khác với các lượng xác định, cũng như sản phẩm bất kỳ có được trực tiếp hoặc gián tiếp từ hỗn hợp các thành phần đã xác định với các lượng xác định.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “tá dược” để chỉ chất hỗ trợ cho việc sử dụng tác nhân hoạt động cho đối tượng. Tá dược dược phẩm hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất kết dính, chất độn, chất gây rã, chất gây trơn chảy, chất bao, chất làm ngọt, chất điều vị và chất tạo màu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận biết được các tá dược có thể hữu dụng theo sáng chế.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị” và “sự điều trị” để chỉ dấu hiệu thành công bất kỳ trong việc điều trị hoặc cải thiện bệnh lý, sự tổn thương, tình trạng bệnh, hoặc triệu chứng liên quan đến bệnh giãn cơ tim, bao gồm thông số mục tiêu hoặc thông số chủ quan như mức truyền giảm; giảm nhẹ; đẩy lùi triệu chứng; làm cho bệnh nhân vượt qua được bệnh lý, tổn thương, tình trạng bệnh, hoặc triệu chứng; làm giảm tần suất hoặc thời gian của bệnh lý, tổn thương, tình trạng bệnh, hoặc triệu chứng; hoặc, trong một số trường hợp, ngăn sự xuất hiện bệnh lý, tổn thương, tình trạng bệnh, hoặc triệu chứng. Việc điều trị hoặc cải thiện có thể dựa trên thông số mục tiêu hoặc chủ quan; bao gồm, *ví dụ*, kết quả của việc thăm khám thể chất.

III. Hợp chất

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



hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

Ar¹ là heteroaryl 5-6 cạnh có ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng; và tùy chọn được thế bằng từ 1-3 nhóm R^a;

Ar² là aryl hoặc heteroaryl 5-10 cạnh tùy chọn được thế bằng từ 1-5 nhóm R^b;

R¹ và R² độc lập là thành phần được chọn từ nhóm bao gồm H, F, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ đoteroalkyl, và C₁-C₄ haloalkyl; hoặc tùy chọn R¹ và R² có thể kết hợp để tạo ra nhân vòng cacbon C₃-C₅ tùy chọn được thế bằng một hoặc hai F;

R^3 là thành phần được chọn từ nhóm bao gồm H, F, OH và C₁-C₄ alkyl;
 mỗi R^a độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, $-\text{COR}^{a1}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{a1}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{a1}\text{R}^{a2}$, và $-\text{CONR}^{a1}\text{R}^{a2}$, trong đó mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₄ alkyl hoặc tùy chọn R^{a1} và R^{a2} khi được gắn với nguyên tử nitơ kết hợp để tạo ra vòng 4-6 cạnh; hoặc tùy chọn, hai phần tử thể R^b trên các nguyên tử liên kề trong vòng kết hợp để tạo ra vòng 5-6 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N và S; và
 mỗi R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ đoteroalkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, C₃-C₆ xycloalkyl, $-\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$, $-\text{COR}^{b1}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{b1}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{b1}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{b1}\text{R}^{b2}$, $-\text{CONR}^{b1}\text{R}^{b2}$, và heteroaryl 5-6 cạnh tùy chọn được thế bằng C₁-C₄ alkyl, và trong đó mỗi R^{b1} và R^{b2} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₄ alkyl hoặc tùy chọn R^{b1} và R^{b2} khi được gắn với nguyên tử nitơ kết hợp để tạo ra vòng 4-6 cạnh; hoặc tùy chọn, hai R^b phần tử thể trên các nguyên tử liên kề trong vòng kết hợp để tạo ra vòng 5-6 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N và S.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^1 được chọn từ nhóm bao gồm pyridyl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, isothiazolyl, và thiazolyl, mỗi nhóm tùy chọn được thế bằng từ 1 hoặc 2 nhóm R^a .

Theo phương án khác, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^2 được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl và pyrazolyl, mỗi nhóm tùy chọn được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^b . Theo một số trong số các phương án này, R^b được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy và C₁-C₄ haloalkoxy.

Theo phương án khác nữa, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm H, F và CH₃.

Theo phương án khác nữa, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, F và CH₃.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm gắn vào sẽ tạo ra nhân xyclopropan hoặc xyclobutan.

Theo phương án khác, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi nhóm R^1 và R^2 là F.

Theo phương án khác, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó $R^1 \neq R^2$, và một trong số R^1 hoặc R^2 được chọn từ F và CH_3 để tạo ra tâm bất đối hóa trị bốn.

Theo phương án khác, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó $R^1 \neq R^2$, và một trong số R^1 hoặc R^2 được chọn từ F và CH_3 để tạo ra tâm bất đối hóa trị bốn có cấu hình R.

Theo phương án khác nữa, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H hoặc F.

Theo một số phương án cụ thể, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^1 là 4-pyridinyl và Ar^2 là phenyl, được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm R^b . Theo phương án khác nữa, R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là F. Theo phương án khác nữa, R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là CH_3 . Theo phương án khác, R^3 là H, R^1 là CH_3 , và R^2 là F.

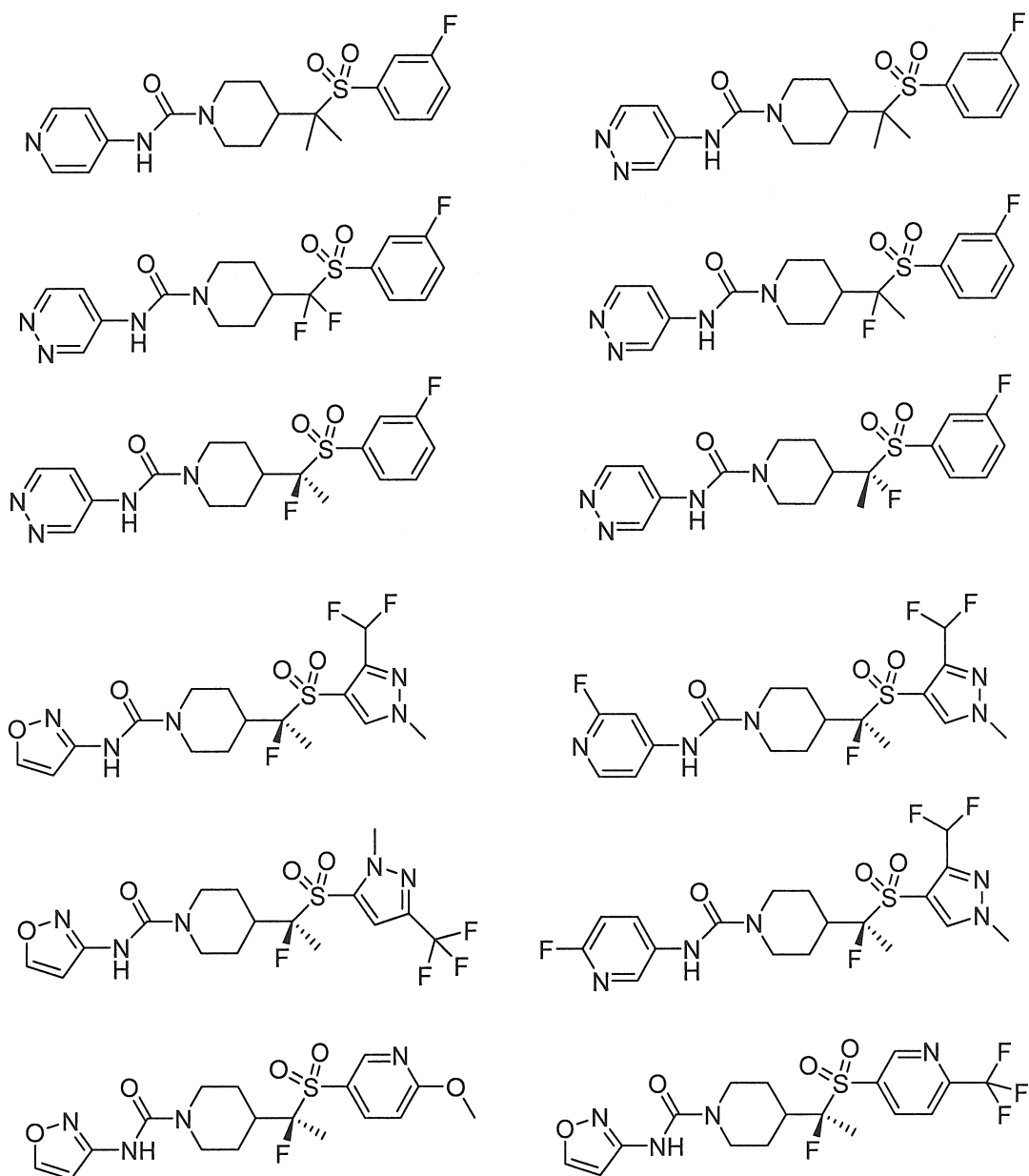
Theo các phương án cụ thể khác, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^1 là 4-pyridazinyl và Ar^2 là phenyl, được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm R^b . Theo phương án khác nữa, R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là F. Theo phương án khác nữa, R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là CH_3 . Theo phương án khác, R^3 là H, R^1 là CH_3 , và R^2 là F.

Theo các phương án cụ thể khác nữa, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^1 được chọn từ nhóm bao gồm oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, 1,2,3-thiadiazol-5-yl, isothiazol-5-yl, và thiazol-5-yl, mỗi nhóm tùy chọn được thế bằng một nhóm R^a . Theo phương án khác nữa, R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là F. Theo phương án khác nữa, R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là CH_3 . Theo phương án khác, R^3 là H, R^1 là CH_3 , và R^2 là F.

Theo các phương án được chọn khác, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 là không giống nhau, và ít nhất một nhóm trong số R^1 và R^2 là F hoặc CH_3 để tạo ra tâm bất đối ở nguyên tử cacbon mang R^1 và R^2 có cấu hình R.

Theo một số phương án được chọn, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ Bảng 2 và có mức hoạt động là ++ hoặc +++.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ:



Các hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được đề xuất trong đây có thể có sự kết hợp bất kỳ của các nhóm Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^a , R^{a1} , R^{a2} , R^b , R^{b1} và R^{b2} nêu trên. Các phương án được chọn của R^2 , ví dụ, có thể được kết hợp với phương án được chọn bất kỳ của R^1 mà, lần lượt, có thể được kết hợp với phương án được chọn bất kỳ của R^3 hoặc Ar^1 hoặc Ar^2 .

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phương pháp như được minh họa tổng quát trong Fig.1A, 1B và 1C, hoặc như được nêu trong Ví dụ thực hiện sáng chế và nêu trong Bảng 1. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rõ rằng hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp khác, bao gồm phương pháp chuyển hóa như được mô tả trong, ví dụ, LaRock (*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Wiley, 1999), là phương pháp thay thế cho phương pháp chuyển hóa nêu trong các ví dụ.

IV. Chế phẩm

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng dụng. Các chế phẩm này hữu dụng để điều trị bệnh giãn cơ tim ở người và đối tượng khác.

Dược phẩm để sử dụng hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được đề xuất thuận tiện có thể ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bởi phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược phẩm và phân phối thuốc. Tất cả các phương pháp đều bao gồm bước đưa thành phần hoạt động kết hợp với chất mang chứa một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, dược phẩm được bào chế bằng cách đưa một cách đồng đều và kỹ thành phần hoạt động kết hợp với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được chia mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình dáng cho sản phẩm thành chế phẩm mong muốn. Trong dược phẩm, hoạt chất thường có mặt với một lượng đủ để làm tăng khả năng co cơ tim (tức là để cải thiện chứng rối loạn chức năng tâm thu trong DCM) và để cải thiện hoặc không làm nặng thêm tình trạng giãn tâm thất trái trong thì tâm trương. Tình trạng giãn cơ được cải thiện như vậy có thể làm nhẹ bớt các triệu chứng của bệnh giãn cơ tim và các nguyên nhân gây bệnh của chứng rối loạn chức năng tâm trương, như bệnh suy tim có phân số tống xuất máu bảo tồn (HFpEF). Sự giãn cơ cũng có thể cải thiện các tác động của chứng rối loạn chức năng tâm trương dẫn đến sự suy giảm dòng máu mạch

vành, việc làm tăng dòng máu mạch vành là yếu tố hỗ trợ trong bệnh tim do đau thắt ngực và thiếu máu cục bộ. Nó cũng có thể mang lại lợi ích trên việc biến dạng cấu trúc tâm thất trái có lợi trong bệnh DCM và các nguyên nhân khác của chứng rối loạn chức năng tâm thất trái do bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc quá tải thể tích hoặc áp suất mạn tính từ, *ví dụ*, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh van tim hoặc bệnh tăng huyết áp đại tuần hoàn

Dược phẩm chứa thành phần hoạt động có thể ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng, ví dụ, là viên nén, viên ngậm, viên hình thoi, hỗn dịch trong nước hoặc trong dầu, thuốc bột hoặc thuốc hạt phân tán, nhũ tương, viên nang rắn hoặc mềm, sirô, cồn ngọt, dung dịch, miếng dán trong miệng, gel bôi trong miệng, kẹo cao su, viên nén nhai, bột sủi và viên nén sủi. Chế phẩm dự tính dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm và các chế phẩm như vậy có thể chứa một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, chất hương liệu, chất tạo màu, chất chống oxy hóa và chất bảo quản để tạo ra dược phẩm đẹp mắt và có mùi vị dễ chịu. Viên nén chứa thành phần hoạt động kết hợp với tá dược được dùng không độc thích hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược có thể là ví dụ, chất pha loãng trợ, như xenluloza, silicon dioxit, nhôm oxit, canxi cacbonat, natri cacbonat, glucoza, manitol, sorbitol, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt hoặc chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất gắn kết, ví dụ PVP, xenluloza, PEG, tinh bột, gelatin hoặc acacia, và chất làm trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc talc. Viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao, bao tan trong ruột hoặc kiểu khác, bằng kỹ thuật đã biết để làm chậm quá trình phân rã và hấp thu trong đường dạ dày-ruột và bằng cách đó gây ra tác dụng duy trì trong một khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, nguyên liệu kéo dài thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Chúng cũng có thể được bao để tạo ra viên nén thẩm thấu để giải phóng kiểm soát.

Chế phẩm để dùng qua đường miệng cũng có thể ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt động được phối hợp với chất pha loãng rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt động được phối hợp với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ dầu lạc, parafin lỏng, hoặc dầu ôliu. Ngoài ra, nhũ tương có thể được bào chế cùng với thành

phần không trộn lẫn trong nước như dầu và được ổn định bằng chất hoạt động bề mặt như mono-diglyxerit, Este của PEG và chất tương tự.

Hỗn dịch nước chứa nguyên liệu hoạt động kết hợp với tá dược thích hợp để sản xuất hỗn dịch nước. Các tá dược như vậy là chất tạo hỗn dịch, ví dụ natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxy-propylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinyl-pyrrolidon, gôm tragacan và gôm acacia; chất phân tán hoặc tạo ẩm có thể là phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ lexitin, hoặc sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo, ví dụ polyoxy-etylen stearat, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ heptadecaetylenoxyxetanol, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyetylen sorbitan monooleat. Hỗn dịch nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ etyl, hoặc n-propyl, p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất hương liệu, và một hoặc nhiều chất tạo ngọt, như sucroza hoặc sacarin.

Hỗn dịch dầu có thể được tạo công thức bằng cách tạo hỗn dịch thành phần hoạt động trong dầu thực vật, ví dụ dầu lạc, dầu ôliu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Hỗn dịch dầu có thể chứa chất làm đặc, ví dụ sáp ong, parafin rắn hoặc rượu xetyl. Chất tạo ngọt như các chất nêu trên, và chất hương liệu có thể được bổ sung vào để tạo ra chế phẩm ngon miệng dùng đường uống. Các chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa như axit ascorbic.

Thuốc bột và thuốc hạt phân tán để bào chế hỗn dịch nước bằng cách bổ sung nước để thành phần hoạt động kết hợp với chất phân tán hoặc chất tạo ẩm, chất tạo hỗn dịch và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất phân tán hoặc tạo ẩm và chất tạo hỗn dịch ví dụ là các chất đã nêu trên. Tá dược bổ sung, ví dụ chất tạo ngọt, chất hương liệu và chất tạo màu, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm được đề xuất cũng có thể ở dạng nhũ tương nước trong dầu. Pha dầu có thể là dầu thực vật, ví dụ dầu ôliu hoặc dầu lạc, hoặc dầu khoáng, ví dụ parafin lỏng hoặc hỗn hợp của chúng. Chất tạo nhũ tương thích hợp có thể là gôm có trong tự nhiên, ví dụ gôm acacia hoặc gôm tragacan, phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ đậu nành, lexitin, và este hoặc este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit,

ví dụ sorbitan monooleat, và sản phẩm ngưng tụ của este một phần nêu trên với etylen oxit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương cũng có thể chứa chất làm ngọt và chất hương liệu.

Sirô và cốm ngọt có thể được tạo công thức với chất tạo ngọt, ví dụ glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các chế phẩm này cũng có thể chứa chất làm dịu, chất bảo quản và chất hương liệu và chất tạo màu. Dung dịch dùng đường miệng có thể được bào chế kết hợp với, ví dụ, xyclodextrin, PEG và chất hoạt động bề mặt.

Dược phẩm có thể ở dạng hỗn dịch nước hoặc dầu vô khuẩn để tiêm. Hỗn dịch này có thể được tạo công thức theo kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc tạo ẩm và chất tạo hỗn dịch thích hợp đã được nêu trên. Chế phẩm vô khuẩn để tiêm cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch vô khuẩn để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi tương thích với đường dùng ngoài đường tiêu hóa, không độc, ví dụ là dung dịch trong 1,3-butan diol. Trong số các tá dược và dung môi chấp nhận được, có thể sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi, vô khuẩn, được sử dụng thông thường là dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Theo mục đích này, dầu không bay hơi không kích thích có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, axit béo như axit oleic hữu dụng để bào chế thuốc tiêm.

Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng được đề xuất trong đây cũng có thể được sử dụng ở dạng thuốc đạn để sử dụng dược chất qua đường trực tràng. Các chế phẩm này có thể được bào chế bằng cách phối hợp dược chất với tá dược không kích thích thích hợp rắn ở nhiệt độ thông thường nhưng lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ chảy trong trực tràng để giải phóng dược chất. Nguyên liệu như vậy bao gồm bơ cacao và polyetylen glycol. Ngoài ra, hợp chất có thể được sử dụng qua đường phân phối trong mắt bằng cách sử dụng dung dịch hoặc thuốc mỡ. Tiếp theo, đường phân phối qua da hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện bằng cách sử dụng miếng dán điện chuyển ion và tương tự. Đối với đường dùng tại chỗ, thuốc kem, thuốc mỡ, dạng thạch, dung dịch hoặc hỗn dịch, v.v., chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng được đề xuất trong đây được sử dụng. Như sử dụng trong đây, đường dùng tại chỗ cũng có nghĩa là bao gồm sử dụng nước súc miệng và thuốc súc họng.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với chất mang là polyme thích hợp đối với chất mang cho thuốc hướng đích. Các polyme như vậy có thể bao gồm polyvinylpyrrolidon, pyran copolyme, polyhydroxy-propyl-metacrylamit-phenol, polyhydroxyetyl-aspartamit-phenol, hoặc polyetylenoxit-polylysin được thể bởi các gốc palmitoyl. Hơn nữa, hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được đề xuất trong đây có thể được kết hợp với chất mang là polyme phân hủy sinh học hữu dụng để đạt được sự giải phóng kiểm soát được chất, như axit polylactic, axit polyglycolic, copolyme của axit polylactic và polyglycolic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, nhựa axetal, polydihydropyran, polyxyanoacrylat và copolyme liên kết chéo hoặc khối lưỡng cực tính của hydrogel. Polyme và hệ nền polyme bán thấm có thể được tạo thành các vật có hình dạng, như van, stent, ống, bộ phận giả và vật tương tự.

V. Phương pháp điều trị bệnh tim

Các đột biến dẫn đến DCM gây ra sự xáo trộn trong các cơ chế myosin. Các đột biến thể hiện tác động của chúng qua cơ chế riêng phụ thuộc vào vị trí của chúng trong gen myosin. Không vượt ra ngoài phạm vi lý thuyết cụ thể bất kỳ, tin rằng hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được đề xuất trong đây có thể gắn kết trực tiếp vào các protein đột biến trong đơn vị cơ bản sợi cơ vân và điều chỉnh đúng chức năng khác thường của chúng, ở dạng *cis* (bằng cách tác động lên cùng chức năng cụ thể) hoặc ở dạng *trans* (bằng cách thay đổi chức năng bù). Như vậy, chúng có thể mang lại hiệu quả điều trị cho bệnh nhân DCM bằng cách làm mất tác dụng sự co cơ kém và/hoặc sự giãn cơ yếu đi kèm với bệnh này. Ngoài ra, các hợp chất này làm tăng chức năng tâm thu hứa hẹn về khả năng điều trị một loạt nhiều bệnh mà trong đó các triệu chứng và/hoặc hậu quả lâm sàng có thể là do rối loạn chức năng tâm thu (suy tim trái hoặc phải) hoặc sự giảm dự trữ tâm thu (ví dụ, HFpEF).

Theo đó, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh giãn cơ tim (DCM) hoặc bệnh tim có một hoặc nhiều đặc điểm sinh lý bệnh học đi kèm với DCM, như bệnh có rối loạn chức năng tâm thu hoặc giảm dự trữ tâm thu. Phương pháp này bao gồm sử dụng cho đối tượng cần được điều trị lượng có hiệu quả của hợp chất được đề xuất trong đây.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng có thể làm thay đổi quá trình phát triển tự nhiên của bệnh DCM và các bệnh khác chứ không chỉ đơn thuần

là làm giảm nhẹ triệu chứng. Các cơ chế mang lại lợi ích lâm sàng cho bệnh nhân DCM có thể mở rộng áp dụng cho các bệnh nhân có các dạng bệnh tim khác có cùng sinh lý bệnh học tương tự, có hoặc không có ảnh hưởng di truyền rõ ràng. Ví dụ, việc điều trị có hiệu quả cho DCM, bằng cách tăng cường sự co tâm thất, cũng có hiệu quả trên nhóm nhiều bệnh nhân có đặc trưng bởi chứng rối loạn chức năng tâm thu. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng có thể hướng đích đặc hiệu lên nguyên nhân gây ra tình trạng bệnh hoặc tác động lên các quy trình xuôi dòng. Theo đó, hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng cũng có thể mang lại lợi ích cho bệnh nhân mắc bệnh suy tim có phân số tống xuất giảm (HFrEF), HFpEF, suy tim xung huyết mạn tính, suy tim cấp tính, suy tim bên phải (hoặc tâm thất phải), trụy tim và hỗ trợ co cơ sau phẫu thuật. Các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng có khả năng cải thiện chức năng tim ở các giai đoạn bệnh sau: bệnh giãn cơ tim tự phát, bệnh giãn cơ tim di truyền hoặc có tính gia đình, thiếu máu cục bộ hoặc bệnh cơ tim sau nhồi máu, bệnh cơ tim do virus hoặc bệnh viêm cơ tim, bệnh cơ tim do nhiễm độc (ví dụ, trong điều trị chống ung thư sau khi dùng thuốc chống ung thư), bệnh cơ tim chuyển hóa (kết hợp với liệu pháp thay thế enzym), suy tim tâm trương (có dự trữ tâm thu giảm), suy tim phải do tăng huyết áp động mạch phổi, và rối loạn chức năng tâm thất do phẫu thuật tim mạch bắc cầu. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng cũng có thể tăng cường khả năng biến dạng cấu trúc dự trữ tâm thất có ích trong chứng rối loạn chức năng tâm thất trái do sự thiếu máu cục bộ hoặc quá tải thể tích hoặc áp suất; ví dụ, nhồi máu cơ tim, hiện tượng chảy ngược mạn tính của van hai lá, hẹp lỗ động mạch chủ mạn tính, hoặc bệnh tăng huyết áp đại tuần hoàn mạn tính. Bằng cách làm giảm áp suất nạp tâm thất trái, hợp chất này có thể cải thiện triệu chứng của chứng khó thở và làm giảm nguy cơ phù phổi và suy hô hấp. Việc làm giảm hoặc loại bỏ hiện tượng chảy ngược chức năng của van hai lá và/hoặc hạ áp lực tâm nhĩ trái có thể làm giảm nguy cơ bị rung tâm nhĩ kịch phát hoặc vĩnh viễn, và với nó làm giảm nguy cơ kéo theo của biến chứng huyết khối tắc động mạch bao gồm nhưng không giới hạn ở đột quỵ do nghẽn động mạch ở não. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng có thể làm giảm mức độ nặng của tình trạng thiếu máu cục bộ mạn tính đi kèm với DCM và do đó làm giảm nguy cơ đột tử do tim (Sudden Cardiac Death -SCD) hoặc tình trạng tương tự ở các bệnh nhân có máy khử rung tim cấy dưới da (phóng ICD theo tần số và/hoặc lặp lại) và/hoặc có nhu cầu về liệu pháp chống loạn nhịp có thể gây độc. Hợp chất hoặc muối

được dụng của chúng có thể có lợi ích trong việc làm giảm hoặc loại bỏ nhu cầu về liệu pháp đồng thời cùng với độc tính có thể kèm theo của chúng, tương tác được chất-được chất, và/hoặc tác dụng phụ. Hợp chất hoặc muối được dụng của chúng có thể làm giảm xơ nang cơ tim kẽ và/hoặc làm chậm quá trình phát triển, kìm giữ, hoặc loại bỏ tình trạng cứng tâm thất trái và rối loạn chức năng tâm trương.

Phụ thuộc vào bệnh cần được điều trị và tình trạng bệnh của đối tượng, hợp chất hoặc muối được dụng của chúng được đề xuất trong đây có thể được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, ICV, tiêm hoặc truyền trong bể, tiêm dưới da, hoặc thuốc cấy), bằng cách cấy thuốc (ví dụ, như khi hợp chất được kết hợp với một thiết bị stent), bằng cách phun xông hít, trong mũi, trong âm đạo, tại trực tràng, dưới lưỡi, hoặc đường dùng tại chỗ và có thể được tạo công thức, riêng biệt hoặc kết hợp với nhau, ở dạng chế phẩm liều đơn vị thích hợp chứa chất mang được dụng, chất phụ gia và tá dược lỏng không độc thông thường, thích hợp đối với mỗi đường dùng.

Trong quá trình điều trị hoặc phòng tình trạng bệnh đòi hỏi sự co tâm thất được cải thiện mà không làm giảm sự giãn tâm trương, mức liều thích hợp sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg trên mỗi kg trọng lượng bệnh nhân trong mỗi ngày có thể được sử dụng ở dạng liều đơn hoặc nhiều liều. Tốt hơn là, mức liều sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25mg/kg mỗi ngày; tốt hơn là từ khoảng 0,05 đến khoảng 10 mg/kg mỗi ngày. Mức liều thích hợp có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25 mg/kg mỗi ngày, từ khoảng 0,05 đến 10 mg/kg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,1 đến 5 mg/kg mỗi ngày. Nằm trong khoảng này, liều có thể là từ 0,005 đến 0,05, từ 0,05 đến 0,5 hoặc từ 0,5 đến 5,0 mg/kg mỗi ngày. Đối với đường dùng qua đường miệng, chế phẩm tốt hơn là được cung cấp ở dạng viên nén chứa từ 1,0 đến 1000 miligam thành phần hoạt động, cụ thể là 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, và 1000,0 miligam thành phần hoạt động để điều chỉnh liều theo triệu chứng cho bệnh nhân cần được điều trị. Hợp chất này có thể được sử dụng theo liệu trình từ 1 đến 4 lần mỗi ngày, tốt hơn là một lần hoặc hai lần mỗi ngày.

Tuy nhiên, sẽ hiểu rằng, mức liều cụ thể và tần suất liều đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể thay đổi và sẽ phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể sử dụng, độ ổn định trong chuyển hóa và thời gian tác dụng của hợp

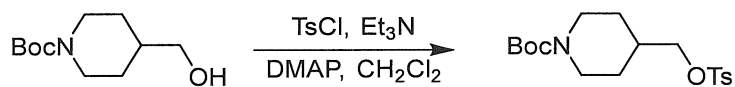
chất, độ tuổi, trọng lượng cơ thể, đặc điểm di truyền, giới tính và chế độ ăn của đối tượng, cũng như kiểu và thời gian sử dụng, tốc độ thải trừ, hỗn hợp dược chất, và mức độ nặng của tình trạng bệnh cụ thể của đối tượng trải qua điều trị.

Hợp chất và chế phẩm được đề xuất trong đây có thể được sử dụng kết hợp với các dược chất khác được sử dụng trong điều trị, phòng, ức chế hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh mà các hợp chất được đề xuất trong đây hữu dụng. Các dược chất khác nêu trên có thể được sử dụng, theo đường dùng và với liều sử dụng thông thường, đồng thời hoặc lần lượt với hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất trong đây. Khi hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất trong đây được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều dược chất khác, ưu tiên dược phẩm chứa dược chất khác này ngoài hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất trong đây. Theo đó, dược phẩm được đề xuất trong đây chứa chúng cũng chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt động hoặc tác nhân điều trị khác, ngoài hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất trong đây. Tác nhân hoạt động khác thích hợp bao gồm, ví dụ: liệu pháp làm chậm quá trình phát triển của bệnh suy tim bằng cách kích thích kiểu hocmon thần kinh điều hòa giảm với tim và nỗ lực ngăn sự biến dạng cấu trúc tim (ví dụ, chất ức chế ACE, chất chặn thụ thể angiotensin (ARB - angiotensin receptor blocker), chất chặn β , chất đối kháng thụ thể aldosteron, hoặc chất ức chế endopeptidaza thần kinh); các liệu pháp cải thiện chức năng tim bằng cách kích thích khả năng co tim (ví dụ, chất tăng lực cơ cơ, như chất chủ vận tiết β -adrenalin là dobutamin hoặc chất ức chế phosphodiesteraza là milrinon); và liệu pháp làm giảm tiền gánh của tim (ví dụ, thuốc lợi tiểu, như furosemit) hoặc hậu gánh (thuốc giãn mạch thuộc nhóm bất kỳ, bao gồm nhưng không giới hạn ở chất chặn kênh canxi, chất ức chế phosphodiesteraza, chất đối kháng thụ thể endothelin, chất ức chế renin, hoặc chất điều biến myosin cơ trơn). Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với chất chặn beta (nhóm dược chất có tác dụng phụ đã biết do tác động giảm lực cơ cơ) để mang lại độ dung nạp riêng của các độ chuẩn chất chặn beta với các liều đích. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân cải thiện tốc độ giãn cơ tim để điều trị suy tim tâm trương (hoặc HFpEF, bệnh có rối loạn chức năng tâm trương và dự trữ tâm thu giảm). Tỷ lệ khối lượng của hợp chất được đề xuất trong đây với thành phần hoạt động thứ hai có thể thay đổi và sẽ phụ thuộc vào liều có hiệu quả của mỗi thành phần. Nói chung, sẽ sử dụng liều có hiệu quả của mỗi thành phần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

aq: dung dịch; BBr₃: boron tribromua; BTC: Bis(triclorometyl) cacbonat; CH₂Cl₂: diclometan; CH₃CN: axetonitril; CH₃OH: metanol; DAST: Diethylaminosulfur triflorua; DIAD: diisopropyl azodicarboxylat; DIEA: diisopropyl etylamin; DMF: dimetyl formamit; DMSO: dimetyl sulfoxit; dppf: [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopalađi(II), phức với diclometan; DPPA: Diphenylphosphoryl azit; equiv.: (các) đương lượng; Et₃N: trimetylamin; Et₂O: dietyl ete; EtOH: etanol; h, hr: giờ; HATU: (1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat); HCl: hydro clorua; H₂O: nước; K₂CO₃: kali cacbonat; KHSO₄: kali bisulfat; KNCO: kali isoxyanat; LDA: lithi diisopropylamit; mCPBA: axit meta-cloperbenzoic; MgSO₄: magie sulfat; mL: mililit; MW: vi sóng (phản ứng được thực hiện trong bình phản ứng vi sóng); NaCl: natri clorua; NaH: natri hydrit; NaHCO₃: natri bicacbonat; NaOEt: natri etoxit; NaOH: natri hydroxit; NaOMe: natri metoxit; Na₂SO₄: natri sulfat; Na₂SO₃: natri sulfit; NBS: N-bromosuccinimit; NFSI: N-flobensensulfonimit; NH₄Cl: amoni clorua; NMP: n-metyl pyrrolidinon; pH: -log [H⁺]; POCl₃: phosphoryl triclorua; PPTS: pyridinium p-toluensulfonat; RP-HPLC: sắc ký lỏng áp lực cao pha đảo; RT: nhiệt độ phòng; RT_x: thời gian lưu; SFC: sắc ký lỏng siêu tới hạn; TEBAC: trietylbenzylamoni clorua; TFA: axit trifloaxetic; và THF: tetrahydrofuran.

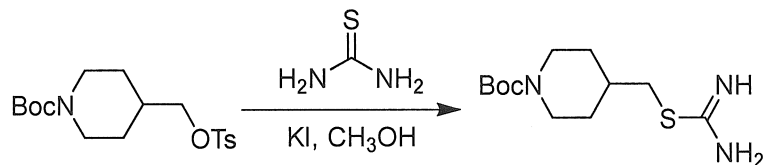
Ví dụ 1. Quy trình điều chế 4-(((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)metyl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 1.1. tert-butyl 4-((tosyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

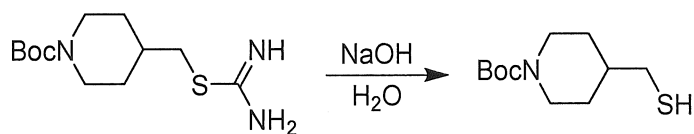
Dung dịch chứa tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (50g, 232,25mmol, 1,00 đương lượng), trietylamin (35,2g, 347,86mmol, 1,50 đương lượng), 4-dimetylaminopyridin (2,8g, 22,92mmol, 0,10 đương lượng) và 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (53g, 278,00mmol, 1,20 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (500mL) được khuấy trong điều kiện agon qua đêm ở nhiệt độ phòng. Chất rắn được loại riêng bằng cách lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế

bằng cột silica gel (Etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/3 9 thể tích/thể tích)) để tạo ra 78g (91%) là chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,78 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,48 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 3,87 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,96 (m, 2H) ppm.



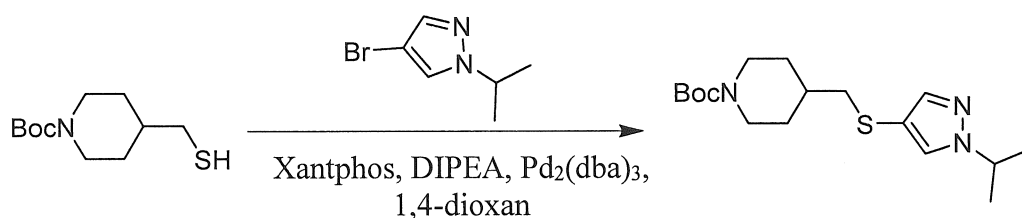
Hợp chất 1.2. tert-butyl 4-((carbamimidoylthio)methyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((tosyloxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất 1.1, 11g, 29,77mmol, 1,00 đương lượng), thiourea (4,5g, 59,13mmol, 2,00 đương lượng) và kali iodua (2,47g, 14,88mmol, 0,50 đương lượng) trong CH_3OH (110mL) được khuấy qua đêm ở 70°C trong điều kiện agon. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thu được (15g, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



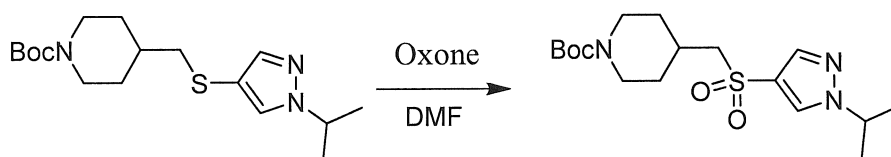
Hợp chất 1.3. tert-butyl 4-(mercaptomethyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((carbamimidoylthio)methyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất 1.2, 15g, 1,00 đương lượng, thô) và natri hydroxit (2,2g, 55,00mmol, 1,00 đương lượng) trong $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ tỷ lệ 1:2 (thể tích/thể tích) (150mL) được khuấy trong 2 giờ ở 60°C trong điều kiện agon. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến giá trị 7 bằng $\text{HCl}_{(\text{dung dịch})}$ (35 %). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x50mL) và các lớp hữu cơ được gộp lại. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2x50mL). Hỗn hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/ete dầu mỏ = 1:8 (thể tích/thể tích)) để thu được 5,6g (44%) là chất dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,13 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (m, 1H), 1,18 (m, 2H) ppm.



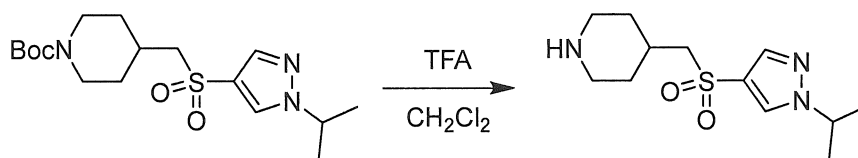
Hợp chất 1.4. tert-butyl 4-(((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)thio)methyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(mercaptomethyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **1.3**, 300mg, 1,30mmol, 1,00 đương lượng), Xantphos (123mg, 0,21mmol, 0,20 đương lượng), Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (144mg, 0,10 đương lượng), 4-bromo-1(propan-2-yl)-1H-pyrazol (246mg, 1,30mmol, 1,00 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (195mg, 1,51mmol, 1,50 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5mL) được khuấy qua đêm ở 90°C trong điều kiện agon. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/ete dầu mỏ = 7:3 (thể tích/thể tích)) để thu được 400mg (thô) chất dầu màu vàng. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



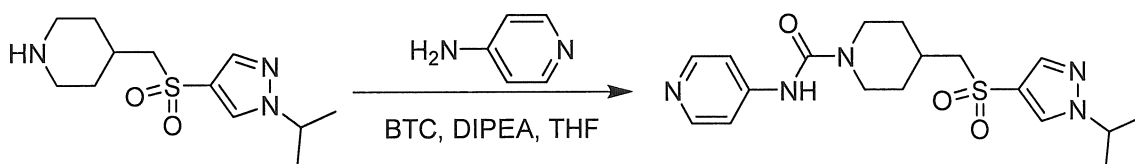
Hợp chất 1.5. tert-butyl 4-(((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)thio)methyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **1.4**, 400mg, 1,18mmol, 1,00 đương lượng) và Oxone (2,17g, 3,00 đương lượng) trong DMF (10mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng trong điều kiện agon. Chất rắn được loại riêng bằng cách lọc, và dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (25mL). Dịch lọc được rửa bằng H₂O (3x15mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 200mg (thô) chất dầu màu vàng. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



Hợp chất 1.6. 4-(((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **1.5**, 200mg, 0,54mmol, 1,00 đương lượng) trong axit trifloaxetic/ CH_2Cl_2 (1:1 (thể tích/thể tích), 10mL) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện agon, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 100mg (thô) chất dầu màu vàng. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

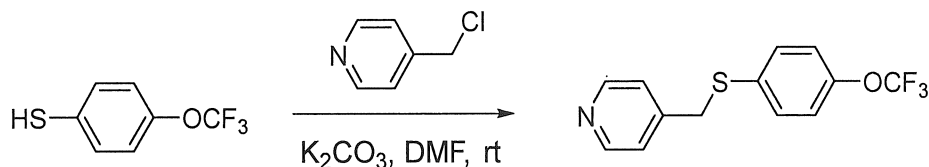


Hợp chất 1. 4-(((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)metyl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

Vào dung dịch chứa pyridin-4-amin (34,7mg, 0,368mmol, 1,00 đương lượng) và BTC (43,7mg, 0,40 đương lượng) trong THF (3mL) trong điều kiện agon, bổ sung từng giọt N,N-diisopropyletylamin (143mg, 1,11mmol, 3,00 đương lượng) đồng thời khuấy ở 0°C . Dung dịch thu được được khuấy trong 20 phút ở 0°C trước khi bổ sung từng giọt dung dịch chứa 4-(((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin (hợp chất **1.6**, 100mg, 0,37mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (1mL) đồng thời khuấy ở 0°C . Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở 0°C trước khi dập tắt bằng cách bổ sung Na_2CO_3 bão hòa (dung dịch) (10mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (2x20mL), và các lớp hữu cơ gộp lại được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng Prep-HPLC [Cột: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 μm ; Pha động A: Nước/10mmol/L NH_4HCO_3 , Pha động B: ACN; Tốc độ dòng: 30mL/phút; Gradient: 25%B đến 65%B trong 8 phút; Bộ cảm biến UV UV, 254nm] để thu được 8,7mg (6%) chất rắn màu trắng. LC-MS (ES, m/z): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,89 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 4,60 (m,

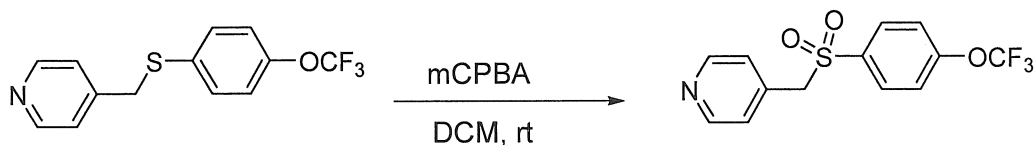
1H), 4,01 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,45 (m, 6H), 1,27 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 2. Quy trình điều chế N-(pyridazin-4-yl)-4-(1-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)xylopropyl)piperidin-1-carboxamit



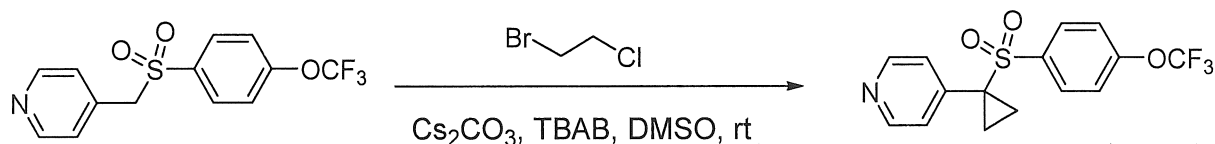
Hợp chất 2.1. 4-(((4-(triflometoxy)phenyl)thio)methyl)pyridin

Dung dịch chứa 4-(clometyl)pyridin (625mg, 4,90mmol, 1,00 đương lượng), K_2CO_3 (1,35g, 9,70mmol, 2,00 đương lượng) và 4-(triflometoxy)benzen-1-thiol (950mg, 4,89mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (10mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng trong điều kiện agon, và chất rắn được loại riêng bằng cách lọc. Dịch lọc được pha loãng bằng H_2O (30mL), và dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2x20mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế trên silica gel (EtOAc/ete dầu mỏ) để thu được 1,3g (93%) chất dầu màu vàng nhạt.



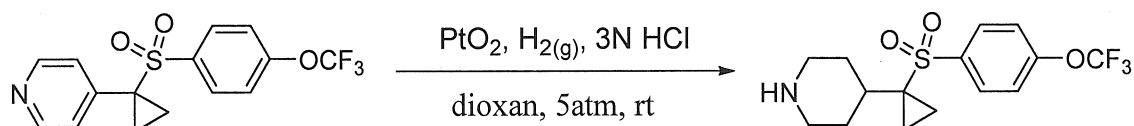
Hợp chất 2.2. 4-(((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)methyl)pyridin

Dung dịch chứa 4-(((4-(triflometoxy)phenyl)thio)methyl)pyridin (hợp chất 2.1, 800mg, 2,80mmol, 1,00 đương lượng) và mCPBA (1,07g, 6,17mmol, 2,20 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (20mL) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện agon. Dung dịch này sau đó được rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa (dung dịch) (2x20mL) và nước muối (20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế trên silica gel (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/1 (thể tích/thể tích)) để thu được 900mg (96%) chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 318 $[M+H]^+$.



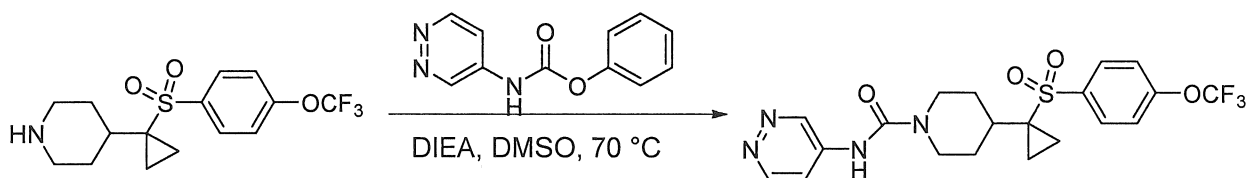
Hợp chất 2.3. 4-(1-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)xyclopropyl)pyridin

Dung dịch chứa 4-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)metyl)pyridin (hợp chất **2.2**, 770mg, 2,43mmol, 1,00 đương lượng), 1-bromo-2-cloetan (1,47g, 10,25mmol, 3,00 đương lượng), Cs_2CO_3 (2,37g, 7,27mmol, 3,00 đương lượng) và tetrabutylamoni bromua (157mg, 0,49mmol, 0,20 đương lượng) trong DMSO (20mL) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện agon. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O (30mL), và được chiết bằng EtOAc (2x30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2x20mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế trên silica gel (EtOAc/ete dầu mỏ = 2/3 (thể tích/thể tích)) để thu được 600mg (72%) chất rắn màu vàng nhạt. MS (ES, m/z): 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 1,28-1,34 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 2.4. 4-(1-((4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)xyclopropyl)piperidin

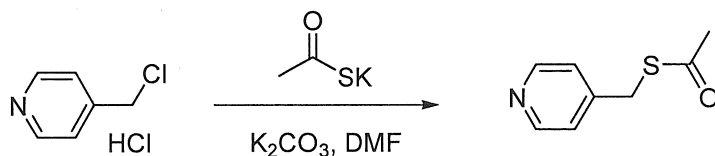
Hỗn hợp chứa 4-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)xyclopropyl)pyridin (hợp chất **2.3**, 400mg, 1,17mmol, 1,00 đương lượng) và PtO_2 (80mg) trong HCl 3N/dioxan (10mL) được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng trong ống đầy kín ống đầy kín dưới áp suất $\text{H}_{2(\text{g})}$ (5 atm). [Lưu ý: bình phản ứng được thổi khí bằng $\text{N}_{2(\text{g})}$ trước khi được thổi khí bằng $\text{H}_{2(\text{g})}$.] Chất rắn được loại riêng bằng cách lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 400mg (98%) chất rắn màu vàng nhạt. ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,08 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,07 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 2. N-(pyridazin-4-yl)-4-(1-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)sulfonyl) cyclopropyl) piperidin-1-carboxamit

Dung dịch chứa 4-(1-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)cyclopropyl)piperidin (hợp chất **2.4**, 58mg, 0,17mmol, 1,00 đương lượng), phenyl pyridazin-4-ylcarbamit (**5.1**, 36mg, 0,17mmol, 1,00 đương lượng) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (65mg, 0,50mmol, 3,00 đương lượng) trong DMSO (1mL) được khuấy trong 2 giờ ở 70°C trong điều kiện agon. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H₂O (10mL), và hỗn hợp thu được được chiết bằng CH₂Cl₂ (3x20mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2x10mL), làm khô trên khan MgSO₄, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng Prep-HPLC [Cột: XBridge Prep C18 OBD Cột 19*150mm 5um 13nm; Pha động A: nước với NH₄HCO₃ 10mmol, Pha động B: ACN; Gradient: 25% B đến 55% B trong 10 phút; Bộ cảm biến UV, UV 254 nm] để thu được 32,0mg (41%) chất rắn màu trắng. MS (ES, m/z): 471 [M+H]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,23 (d, J=1,8 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,85 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,72 (dd, J=1,8 Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,03-4,14 (m, 2H), 2,73-2,86 (m, 2H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 4H), 0,92-1,13 (m, 4H) ppm.

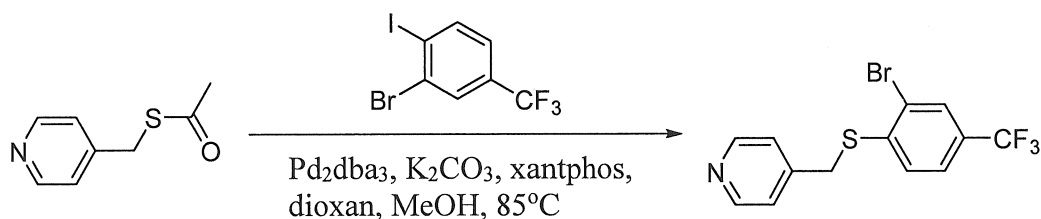
Ví dụ 3. Quy trình điều chế 4-(((2-xyano-4-(trifluorometyl)phenyl)sulfonyl)-difluorometyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 3.1. S-(pyridin-4-ylmetyl) etanthioat

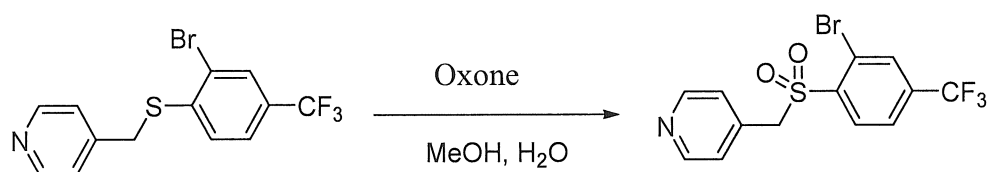
Vào hỗn hợp chứa 4-(clometyl)pyridin clohydric (9g, 54,87mmol, 1,00 đương lượng) và K₂CO₃ (7,6g, 54,99mmol, 1,50 đương lượng) trong DMF (50mL) trong điều kiện agon, bổ sung kali thioaxetat (9,38g, 82,13mmol, 1,00 đương lượng) thành nhiều lần ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ ở 50 °C trong bồn dầu. Sau khi

làm mát đến nhiệt độ phòng, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước đá (500mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x300mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2x500mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 9g (98%) chất lỏng màu nâu. MS (ES, m/z): 168 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Hợp chất 3.2. 4-(((2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)thio)methyl)pyridin

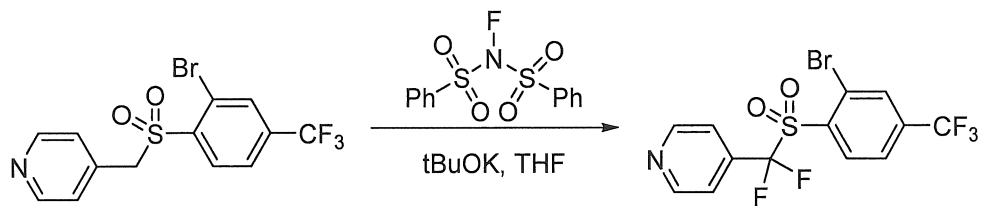
Hỗn hợp chứa S-(pyridin-4-ylmethyl) etanthioat (hợp chất **3.1**, 4,75g, 28,40mmol, 1,20 đương lượng), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$ (2,94g, 2,84 mmol, 0,10 đương lượng), kali cacbonat (9,8g, 70,91mmol, 2,50 đương lượng), 2-bromo-4-(trifluoromethyl)iodobenzene (8,3g, 23,65mmol, 1,00 đương lượng) và Xantphos (3,29g, 5,69mmol, 0,20 đương lượng) trong 1,4-dioxan (50mL) được khuấy trong 10 phút ở 85°C trong bồn dầu trong ống đậy kín. Sau đó bổ sung từng giọt MeOH (9,1g, 284,02mmol, 10,00 đương lượng) ở 85°C . Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ ở 85°C trong bồn dầu. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, chất rắn được loại riêng bằng cách lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/1 (thể tích/thể tích)) để thu được 6g (73%) chất dầu màu nâu. MS (ES, m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 388 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$.



Hợp chất 3.3. 4-(((2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)methyl)pyridin

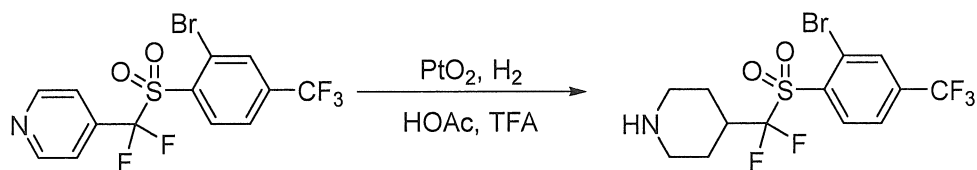
Dung dịch chứa 4-(((2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)thio)methyl)pyridin (hợp chất **3.2**, 4,6g, 13,21mmol, 1,00 đương lượng) và Oxone (20,35g, 33,02mmol, 2,5 đương lượng) trong metanol/nước (1:1, 50mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được hòa tan với nước (800mL), và độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến giá trị 9-10 bằng K_2CO_3 (dung dịch). Các chất rắn được gom lại bằng cách lọc để thu được

5g (100%) chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8,53 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 8,40(m, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,24-7,25 (d, $J=6,0\text{ Hz}$, 2H), 5,03 (s, 2H).



Hợp chất 3.4. 4-(((2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)difluoromethyl)pyridin

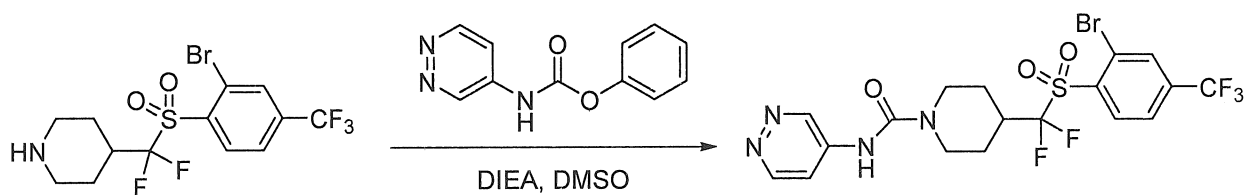
Vào dung dịch chứa 4-(((2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)methyl)pyridin (hợp chất **3.3**, 2,45g, 6,44mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (40mL), bổ sung từng giọt t-BuOK (1M trong THF, 19,4mL, 19,32mmol, 3 đương lượng) ở -10°C trong điều kiện agon. Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở -10°C . Sau đó bổ sung từng giọt N-flobenzensulfonimit (5,1g, 16,17mmol, 2,50 đương lượng) trong THF (5mL) đồng thời khuấy ở -10°C . Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở -10°C . Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung NH_4Cl (bão hòa) (50mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3x50mL) và các lớp hữu cơ được gộp lại. Dung dịch này được cô trong điều kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC [Cột, C18; pha động, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=0:100$ tăng đến $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=100:0$ trong vòng 35 phút; Bộ cảm biến UV, UV 254 nm] để thu được 1g (37%) chất rắn màu vàng. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ 458.



Hợp chất 3.5. 4-(((2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin)pyridin

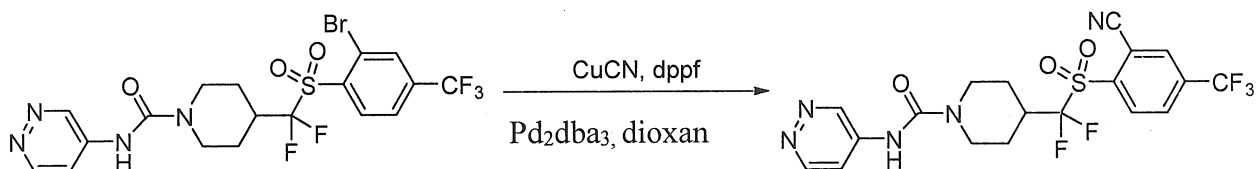
Vào hỗn hợp chứa 4-(((2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)difluoromethyl)pyridin (hợp chất **3.4**, 500mg, 1,20mmol, 1,00 đương lượng) và PtO_2 (200mg, 40%) bình phản ứng là bình áp suất, bổ sung HOAc (6mL) và axit trifloaxetic (6mL). Hỗn hợp phản ứng được thổi khí bằng $\text{H}_{2(g)}$ (20 atm) và dung dịch này được khuấy trong 2 ngày ở 60°C trong bồn dầu. [Lưu ý: bình phản ứng được thổi khí bằng $\text{N}_{2(g)}$ trước khi được thổi khí bằng $\text{H}_{2(g)}$.] Chất rắn được loại riêng bằng cách lọc. Phần chia thứ hai của PtO_2 (200mg, 40%) được bổ sung vào và dung dịch thu được được khuấy trong 2 ngày nữa ở

60°C trong bồn dầu. Chất rắn được loại riêng bằng cách lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 500mg (thô) chất rắn màu nâu. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



Hợp chất 3.6. 4-(((2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidine-1-carboxamide

Dung dịch chứa 4-(((2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-piperidine (hợp chất **3.5**, 0,5g, 1,15mmol, 1,00 đương lượng), DIEA (1,5g, 5,75mmol, 5,00 đương lượng) và phenyl pyridazin-4-ylcarbamate (hợp chất **5.1**, 0,5g, 2,30mmol, 2,00 đương lượng) trong DMSO (10mL) được khuấy trong 3 giờ ở 70°C trong bồn dầu trong điều kiện agon. Hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng Flash-Prep-HPLC [Cột, C18; pha động, CH₃CN:H₂O=0:100 tăng đến CH₃CN:H₂O=100:0 trong vòng 35 phút; Bộ cảm biến UV, UV 254 nm] để thu được 240mg (36%) chất rắn màu nâu. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ 543, [M+H+CH₃CN]⁺ 584.

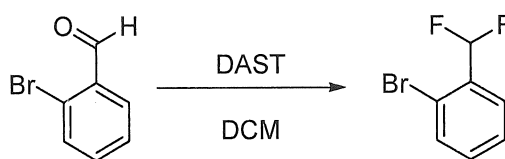


Hợp chất 3. 4-(((2-cyano-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidine-1-carboxamide

Hỗn hợp chứa 4-(((2-bromo-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidine-1-carboxamide (hợp chất **3.6**, 190mg, 0,35mmol, 1,00 đương lượng), CuCN (125mg, 1,4mmol, 4,00 đương lượng), dppf (156mg, 0,28mmol, 0,80 đương lượng) và Pd₂(dba)₃CHCl₃ (145mg, 0,14mmol, 0,40 đương lượng) trong 1,4-dioxane (10mL) được khuấy trong 1 giờ ở 100°C trong bồn dầu trong điều kiện agon. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng H₂O (40mL) và được chiết bằng EtOAc (2x50mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa với FeSO₄ (bão hòa) (30mL) và làm khô trên magie sulfat khan. Dung dịch này được cô trong điều kiện chân

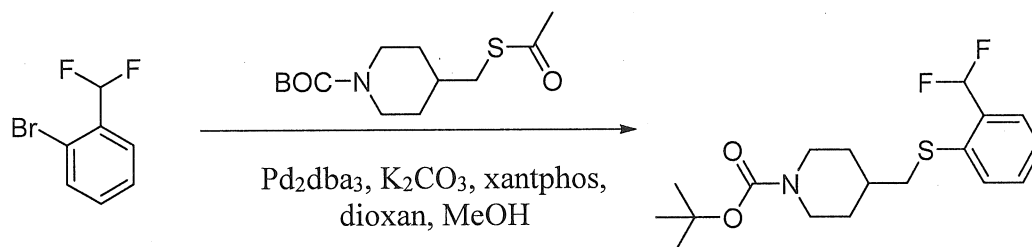
không, và cặn thu được được tinh chế bằng Prep-HPLC [Cột, SUNFIRE, 19*150 mm, 5 μ m; pha động, Pha động A: Nước/ NH_4HCO_3 10mM, Pha động B: CH_3CN ; Tốc độ dòng: 20mL/phút; Gradient: 25-75%B trong 8 phút; Bộ cảm biến UV, 254nm] để thu được 53,1mg (31%) chất rắn màu vàng nhạt. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 512; ^1H -NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9,28 (m, 2H), 8,88 (m, 2H), 8,45 (m, 2H), 7,75 (d, $J=3,2\text{Hz}$, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,93-3,04 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), ^{19}F -NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 62,107, 104,437.

Ví dụ 4. Quy trình điều chế 4-(((2-(diflometyl)phenyl)sulfonyl)diflometyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 4.1. 1-bromo-2-(diflometyl)benzen

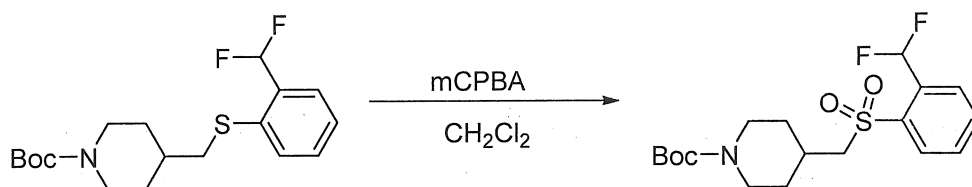
Vào dung dịch chứa 2-bromobenzaldehyt (10,0g, 54,05mmol, 1,00 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (100mL) trong điều kiện agon, bổ sung từng giọt DAST (17,4g, 107,95mmol, 2,00 đương lượng) đồng thời khuấy ở 0°C . Dung dịch thu được được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung chậm và thận trọng NaHCO_3 (bão hòa) (200mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng CH_2Cl_2 (3x100mL) và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (150mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc /ete dầu mỏ (1:40)) để thu được 9,0g (80%) chất dầu không màu. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): δ 7,68 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,79-7,05 (t, $J=52\text{ Hz}$, 1H), ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 400MHz, ppm): δ 114,63.



Hợp chất 4.2. tert-butyl 4-(((2-(diflometyl)phenyl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat

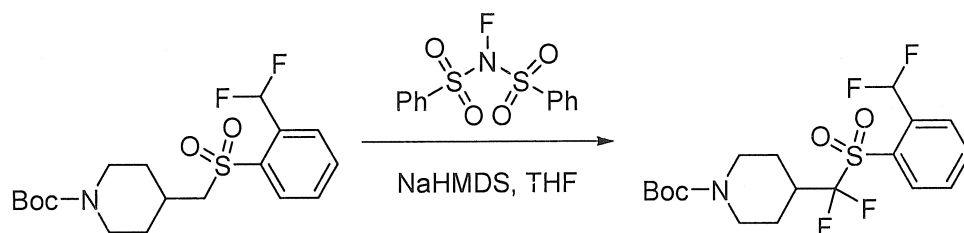
Hỗn hợp chứa 1-bromo-2-(diflometyl)benzen (hợp chất 4.1, 3,0g, 14,49mmol, 1,00 đương lượng), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$ (750mg, 0,82mmol, 0,05 đương lượng), kali cacbonat (6,04g, 43,70mmol, 3,00 đương lượng), Xantphos (838mg, 1,45mmol, 0,10

đương lượng) và tert-butyl 4-[(axetylsulfanyl)metyl]piperidin-1-carboxylat (3,96g, 14,48mmol, 1,00 đương lượng) trong 1,4-dioxan (80mL) được khuấy trong 10 phút ở 80°C trong bồn dầu trong điều kiện agon. Sau đó bổ sung từng giọt metanol (4,6g, 143,57mmol, 10,00 đương lượng) ở 80°C. Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở 80°C trong bồn dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/ete dầu mỏ (1:10)) để thu được 3,0g (58%) chất dầu không màu. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,65 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 3H), 6,97-7,24 (t, $J=52$ Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,16-1,27(m, 3H).



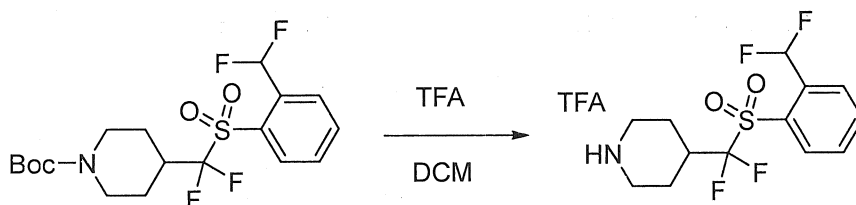
Hợp chất 4.3. tert-butyl 4-(((2-(difluoromethyl)phenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((2-(difluoromethyl)phenyl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất 4.2, 2,0g, 5,60mmol, 1,00 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (40mL), bổ sung mCPBA (4,8g, 27,82mmol, 4,00 đương lượng) chia thành nhiều lần ở 0°C. Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung NaHCO_3 (bão hòa) (150mL). Dung dịch thu được được chiết bằng CH_2Cl_2 (3x100mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa với H_2O (2x100mL) và nước muối (150mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/ete dầu mỏ (1:10)) để thu được 800mg (37%) chất dầu không màu. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,09 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,49-7,70 (t, $J=44$ Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (m, 2H).



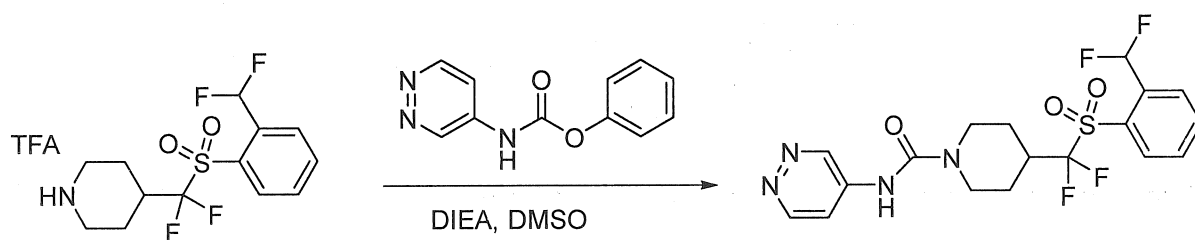
Hợp chất 4.4. tert-butyl 4-(((2-(diflometyl)phenyl)sulfonyl)diflometyl) piperidin-1-carboxylat

Vào hỗn hợp chứa tert-butyl 4-(((2-(diflometyl)phenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **4.3**, 800mg, 2,05mmol, 1,00 đương lượng) và NFSI (3,2g, 5,00 đương lượng) trong THF (20mL) trong điều kiện agon, bổ sung từng giọt dung dịch chứa NaHMDS (2,0M trong THF, 8mL, 8,00 đương lượng) đồng thời khuấy ở -78°C. Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở -78°C, và sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung NH₄Cl_(bão hòa) (100mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x100mL) và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa với H₂O (2x100mL), nước muối (150mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/ete dầu mỏ =1/3 (thể tích/thể tích)) để thu được 600mg (69%) chất dầu không màu. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8,006 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,26-7,48 (t, J=44 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm, ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -106,80, -109,33 ppm.



Hợp chất 4.5. Muối của axit 4-(((2-(diflometyl)phenyl)sulfonyl)diflometyl)piperidin trifloaxetic

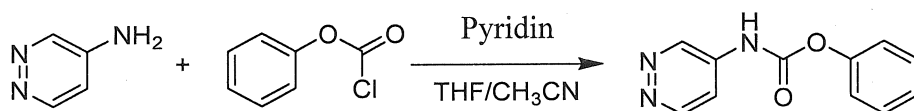
Dung dịch chứa tert-butyl 4-(((2-(diflometyl)phenyl)sulfonyl)diflometyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **4.4**, 600mg, 1,41mmol, 1,00 đương lượng) và axit trifloaxetic (4mL) trong CH₂Cl₂ (4mL) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trong điều kiện agon. Hỗn hợp thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 600mg dạng thô của chất dầu màu nâu. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (ES, m/z): 325 [M+H]⁺, 367 [M+CH₃CN+H]⁺.



Hợp chất 4. 4-(((2-(diflometyl)phenyl)sulfonyl)diflometyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

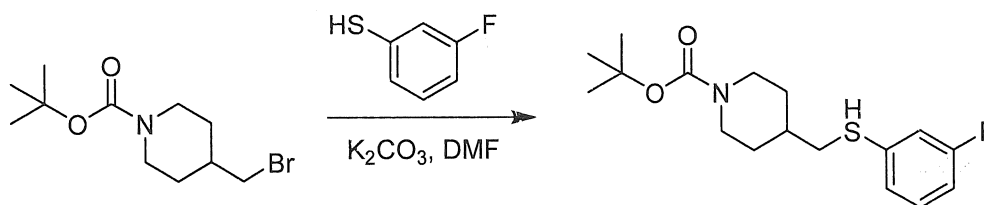
Hỗn hợp chứa muối của axit 4-(((2-(diflometyl)phenyl)sulfonyl)diflometyl)piperidin trifloaxetic (hợp chất **4.5**, 460mg, 1,05mmol, 1,00 đương lượng), DIEA (731mg, 5,66mmol, 4,00 đương lượng) và phenyl pyridazin-4-ylcarbamate (hợp chất **5.1**, 609mg, 2,83mmol, 2,00 đương lượng) trong DMSO (5mL) được khuấy trong 1 giờ ở 80°C trong bồn dầu trong điều kiện agon. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được tinh chế trực tiếp bằng Flash-Prep-HPLC [Cột, C18; pha động, CH₃CN:H₂O=0:100 (thể tích/thể tích) tăng đến CH₃CN:H₂O=100:0 (thể tích/thể tích) trong vòng 35 phút; Bộ cảm biến UV, UV 254 nm] để thu được 350mg (75%) chất rắn màu trắng đục. LC-MS (ES, m/z): 447 [M+H]⁺, 488 [M+CH₃CN+H]⁺; ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ 9,24 (m, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,02-8,14 (m, 3H), 7,88 (m, 2H), 7,37-7,64 (t, J=56 Hz, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,91-3,13 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,74 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 5. Quy trình điều chế 4-(diflo((3-flophenyl)sulfonyl)metyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



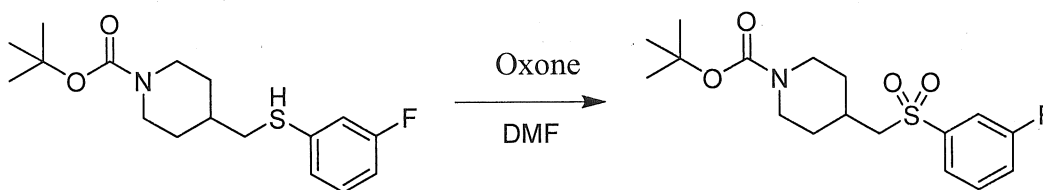
Hợp chất 5.1. Phenyl pyridazin-4-ylcarbamate

Vào hỗn dịch chứa 4-aminopyridazin (1,00g, 10,51mmol) trong hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của THF (10mL) và axetonitril (10mL) ở 0°C, bổ sung pyridin (1,03mL, 12,62mmol), sau đó bổ sung từng giọt phenyl cloroformat (1,58mL, 12,62mmol) trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ trong khi để ấm đến nhiệt độ phòng. Chất kết tủa được tách bằng cách lọc và làm khô trong 1 giờ trong điều kiện áp suất cao để thu được sản phẩm mong muốn là bột màu trắng đục (0,923g, 41%). LC-MS (ES, m/z): 216 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11,00 (br, s., 1H), 9,25 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 5,87, 2,74 Hz, 1H), 7,38 - 7,51 (m, 2H), 7,19 - 7,35 (m, 3H) ppm.



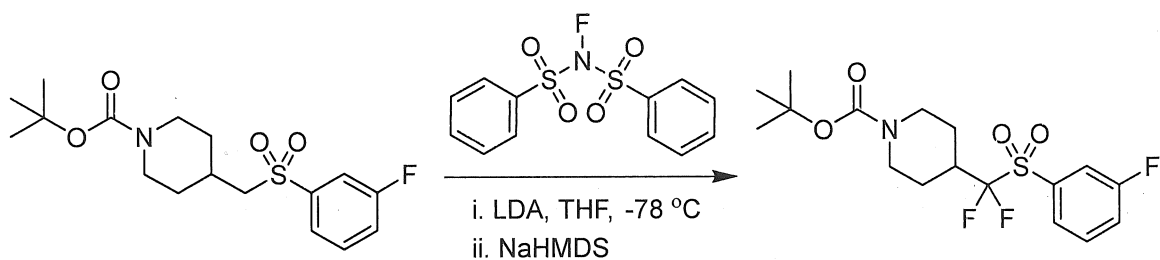
Hợp chất 5.2. tert-butyl 4-(((3-fluorophenyl)-1-ylthio)methyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(bromomethyl)piperidin-1-carboxylat (10,0g, 35,94mmol) trong DMF (100mL), bổ sung kali cacbonat (7,45g, 53,90mmol), sau đó là 3-fluorothiophenol (3,20mL, 37,87mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O, và chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng H₂O, NaCl bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu trong (11,8g) và được sử dụng mà không cần tinh chế. LC-MS (ES, m/z): 324 [M-H]⁻.



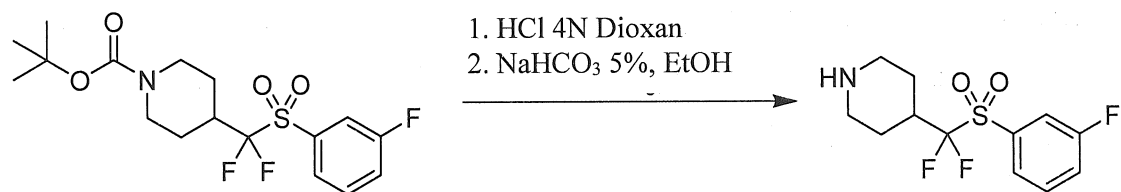
Hợp chất 5.3. tert-butyl 4-(((3-fluorophenyl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((3-fluorophenyl)-1-ylthio)methyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất 5.2, 11,8g) trong DMF (110mL), bổ sung Oxone (66,4g, 107,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O, và chiết vào trong EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaOH 0,5N, NaCl bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (20% - 40% EtOAc trong hexan) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (7,48g, 56% trong hai bước). LC-MS (ES, m/z): 302 [M-56+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,54 - 7,65 (m, 2H), 7,37 (td, *J* = 8,22, 2,74 Hz, 1H), 3,97 - 4,20 (m, 2H), 3,02 (d, *J* = 6,26 Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,13 - 2,26 (m, 1H), 1,89 - 1,86 (m, 2H), 1,44 (s, 9 H), 1,19 - 1,33 (m, 2H) ppm.



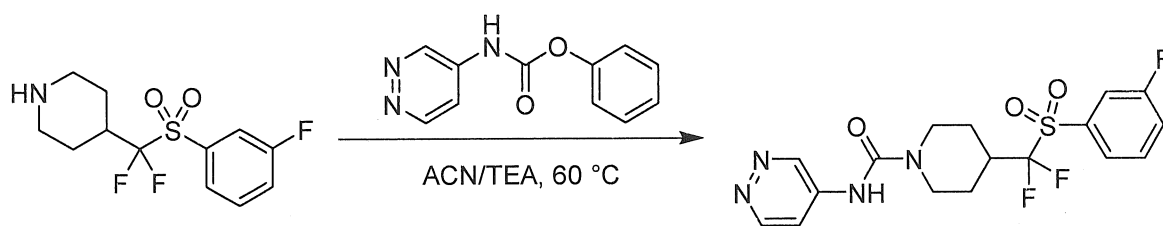
Hợp chất 5.4. tert-butyl 4-(difluoro((3-flophenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((3-flophenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **5.3**, 1,00g, 2,80mmol) và *N*-flobenzen sulfinimit (3,50g, 11,1mmol) trong THF khô (50mL) ở -78°C trong điều kiện nitơ, bổ sung từng giọt LDA (2,0M trong THF, 3,5mL, 3,50mmol)). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 25 phút ở -78°C. Phần chia thứ hai của LDA (2,0M trong THF, 2,0mL, 2,00mmol) được bổ sung từng giọt vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 40 phút. NaHMDS (1,0M trong THF, 7,0mL, 7,00mmol) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1,5 giờ. Hexan (150mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất kết tủa được loại bằng cách lọc. Dịch lọc được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, NaCl bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (0 – 20% EtOAc trong hexan) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,6g, 54%). LC-MS (ES, *m/z*): 338 [M-56+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 4,25 (br, s, 2H), 2,60 - 2,87 (m, 3H), 2,07 (d, *J* = 13,30 Hz, 2H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



Hợp chất 5.5. 4-(difluoro((3-flophenyl)sulfonyl)metyl)piperidin

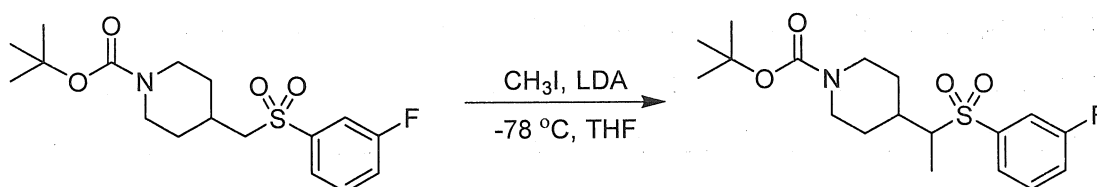
Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(difluoro((3-flophenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **5.4**, 8,0g, 20,35mmol) trong dioxan (30mL), bổ sung HCl 4N/dioxan (30mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó được cô. Cặn thu được được hòa tan trong EtOH (30mL) và 150mL NaHCO₃ 5% trong nghiến cứu được bổ sung vào. Chất rắn vụn được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Chất rắn được lọc, rửa bằng nước và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (4,68g). LC-MS (ES, *m/z*): 294 [M+H]⁺.



Hợp chất 5. 4-(diflo((3-flophenyl)sulfonyl)metyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

Vào dung dịch chứa 4-(diflo((3-flophenyl)sulfonyl)metyl)piperidin (hợp chất 5.5, 4,68g, 15,95mmol) và 1-phenyl-3-(pyridazin-4-yl)urea (3,50g, 16,27mmol) trong axetonitril (50mL), bổ sung triethylamin (31,9mmol, 3,22g) trong ống đậy kín. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ đồng sau màn chống nổ. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (0-7% (thể tích/thể tích) MeOH/DCM) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (6,2g). LC-MS (ES, m/z): 415 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9,23 (dd, J=2,7, 0,8 Hz, 1H), 8,80-8,94 (m, 1H), 7,82-7,96 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,58-7,68 (m, 1H), 4,32 (d, J=14,1 Hz, 2H), 3,03 (t, J=12,3 Hz, 2H), 2,83-2,97 (m, 1H), 2,16 (d, J=12,9 Hz, 2H), 1,63-1,78 (m, 2H) ppm.

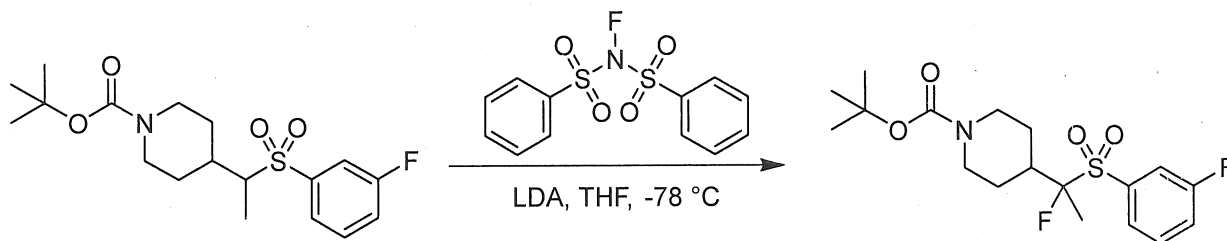
Ví dụ 6. Quy trình điều chế 4-(1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 6.1. tert-butyl 4-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)piperidin-1-carboxylat

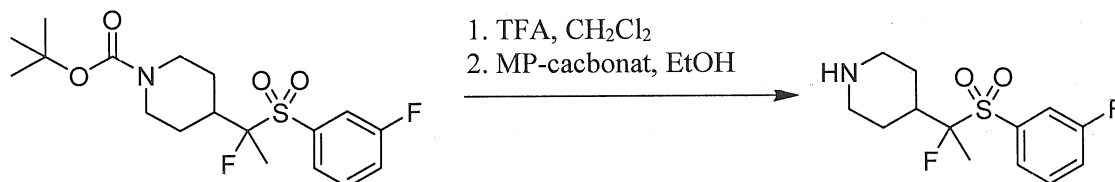
Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((3-flophenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất 5.3, 0,10g, 0,279mmol) trong THF khô (1mL) ở -78°C, bổ sung LDA (2,0M trong THF, 0,168mL, 0,336mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong điều kiện nitơ trong 15 phút trước khi metyl iodua (0,017mL, 0,279mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ trong khi để ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O và chiết vào trong EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (20% EtOAc trong hexan) để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu không màu (0,103g, 98%). LC-MS (ES, m/z): 316 [M-56+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 7,66 - 7,71 (m, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 3,98 - 4,33 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 1H), 2,63 - 2,80 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 1,96 - 1,92 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 - 1,42 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 7,04$ Hz, 3H) ppm.



Hợp chất 6.2. tert-butyl 4-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxylat

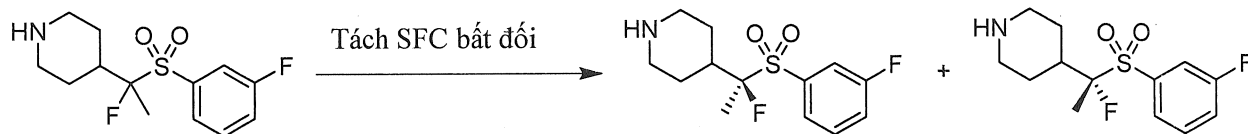
Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **6.1**, 0,103g, 0,277mmol) trong THF khô (1mL) ở -78°C , bổ sung LDA (2,0M trong THF, 0,173mL, 0,346mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút trước khi *N*-flobenzen sulfinimit (0,087g, 0,277mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở -78°C . Phần chia thứ hai chứa cả LDA (2,0M trong THF, 0,173mL, 0,346mmol) và *N*-flobenzen sulfinimit (0,087g, 0,277mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp trong 30 phút ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O, để ấm đến nhiệt độ phòng và chiết vào trong EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (20% EtOAc trong hexan để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu không màu (0,028g, 26%). LC-MS (ES, m/z): 334 [M-56+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 - 7,72 (m, 1H), 7,54 - 7,67 (m, 2H), 7,42 (ddt, $J = 8,27, 6,99, 1,37, 1,37$ Hz, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 2,77 - 2,64 (m, 3H), 2,40 - 2,53 (m, 1H), 2,21 - 2,17 (m, 1H), 1,81 - 1,78 (m, 2H), 1,48 - 1,58 (m, 3H), 1,46 (s, 9H) ppm.



Hợp chất 6.3. 4-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin

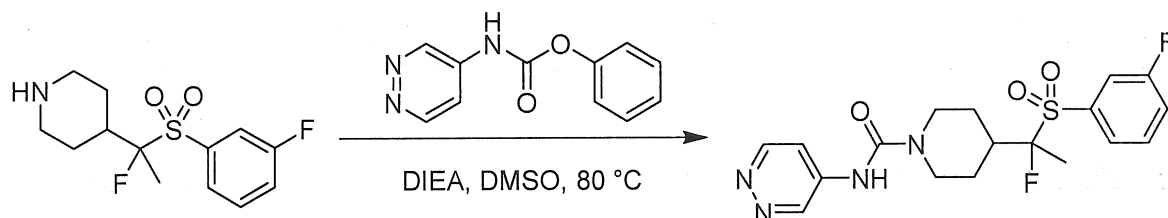
Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **6.2**, 0,046g, 0,119mmol) trong CH₂Cl₂ (1mL), bổ sung TFA (0,20mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, và sau đó được cô. Cặn thu được được hòa tan trong EtOH (1mL) và MP-carbonat (0,376g, 1,19mmol)

được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Chất rắn được loại bằng cách lọc và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu không màu được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,026g, 75%). LC-MS (ES, m/z): 290 [M+H]⁺.



Hợp chất 6.3a. (R)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin và Hợp chất 6.3b. (S)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin

Các chất đồng phân đối ảnh của 4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin (hợp chất **6.3**, 1,89g) được tách bằng cách sử dụng Prep-SFC (Cột: Phenomenex Lux® 3u Cellulose-2, 4,6*100mm, 3um; Pha động A:CO₂, Pha động B: EtOH (DEA 0,1%) gradient 10% đến 50% trong 4,0 phút, giữ 2,0 phút ở mức 50%; Tốc độ dòng: 150mL/phút; 220 nm) để thu được RT₁ = 2,16 phút (hợp chất **6.3a**, 0,938g, 98%) là chất rắn màu trắng và RT₂ = 2,75 phút (hợp chất **6.3b**, 0,948g, 98%) là chất rắn màu trắng.

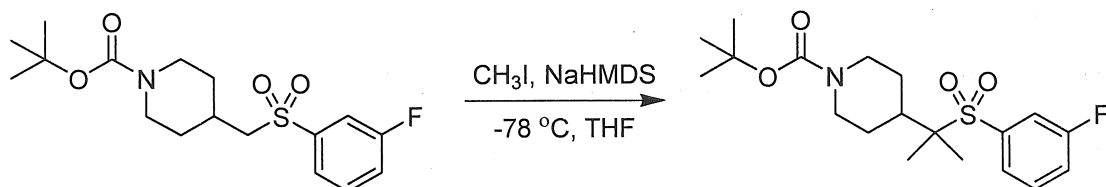


Hợp chất 6. Muối của axit 4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid trifloaxetic

Vào dung dịch chứa 4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin (hợp chất **6.3**, 0,026g, 0,089mmol) trong DMSO (1mL), bổ sung phenyl pyridazin-4-ylcarbamate (hợp chất **5.1**, 0,028g, 0,132mmol), sau đó là DIEA (0,055mL, 0,309mmol). Hỗn hợp phản ứng được nhúng vào trong bồn dầu đã được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng EtOAc và H₂O. Hai lớp được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp lực cao pha đảo (0 - 90% (thể tích/thể tích) CH₃CN trong H₂O (cả hai chứa TFA 0,1%)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,015g, 42%). LC-MS- (ES, m/z): 411 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,55 (s, 1H), 9,60 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 7,04 Hz, 1H),

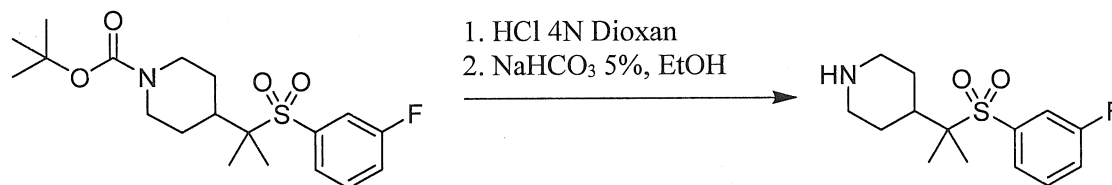
8,67 (dd, $J = 6,85$, 2,15 Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,43$ Hz, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 7,43 (td, $J = 8,12$, 2,15 Hz, 1H), 4,49 (t, $J = 12,91$ Hz, 2H), 2,96 (br, s, 2H), 2,55 - 2,68 (m, 1H), 2,33 (d, $J = 12,91$ Hz, 1H), 1,96 (d, $J = 13,30$ Hz, 1H), 1,42 - 1,59 (m, 5H) ppm.

Ví dụ 7. Quy trình điều chế 4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



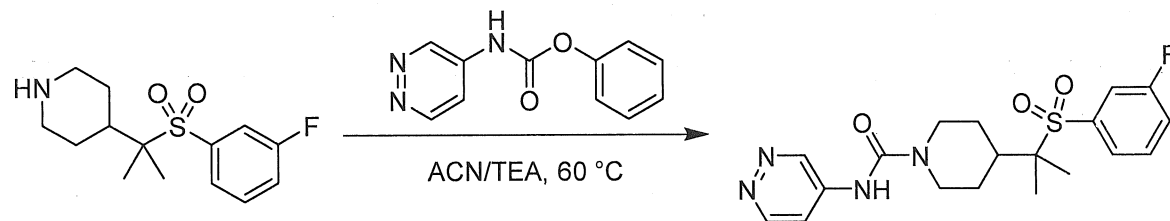
Hợp chất 7.1. tert-butyl 4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất 7.1 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 6.1 ngoại trừ việc thay thế natri bis(trimetylsilyl)amit cho LDA và việc sử dụng 3,5 đương lượng methyl iodua để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (1,8g, 83%) được sử dụng mà không cần tinh chế trong phản ứng tiếp theo.



Hợp chất 7.2. 4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin

Hợp chất 7.2 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 5.5 để thu được sản phẩm mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế trong phản ứng tiếp theo.

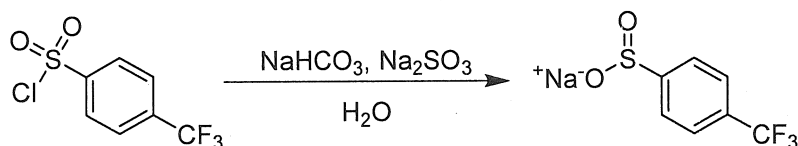


Hợp chất 7. 4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

Hợp chất 7 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 5 để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,56g, 72%). LC-MS (ES, m/z): 407 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9,28 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 6,0$ Hz,

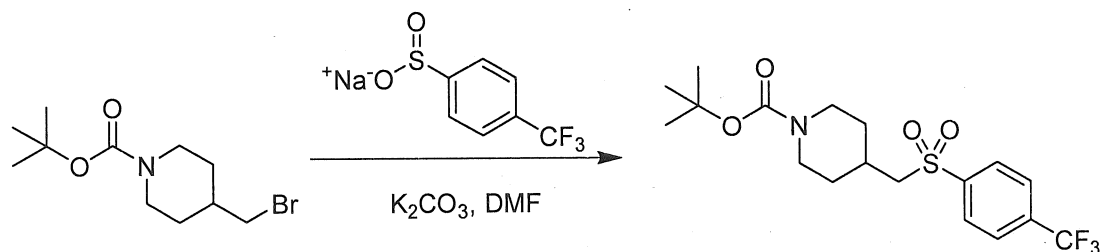
1H), 7,78 - 7,66 (m, 5H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,08 - 1,94 (m, 3H), 1,40 - 1,37 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 8. Quy trình điều chế 4-(1-flo-1-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)etyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 8.1. Natri 4-(triflometyl)benzensulfinat

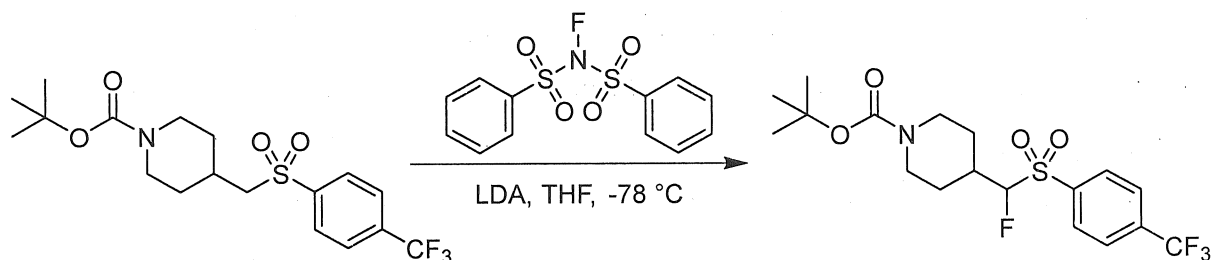
Vào dung dịch chứa 4-(triflometyl)benzensulfonyl clorua (0,424g, 1,73mmol) trong H₂O (2,5mL), bổ sung NaHCO₃ (0,291g, 3,46mmol) và Na₂SO₃ (0,437g, 3,46mmol). Hỗn hợp phản ứng được nhúng vào trong bồn dầu đã được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tạo hỗn dịch trong EtOH (5mL) và chất rắn được loại riêng bằng cách lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,40g, 99%). LC-MS (ES, m/z): 232 [M+H]⁺.



Hợp chất 8.2. tert-butyl 4-(((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

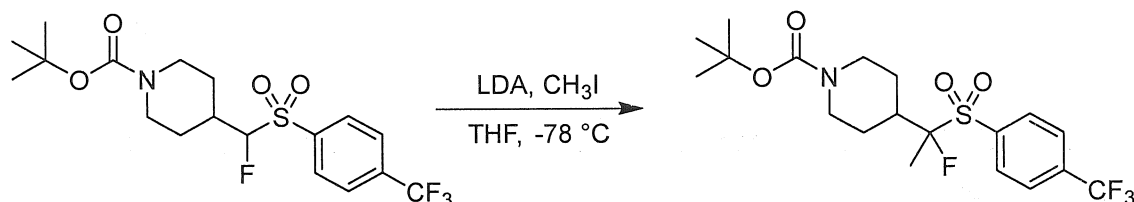
Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **8.1**, 0,40g, 1,79mmol) trong DMF (10mL), bổ sung K₂CO₃ (0,495g, 3,58mmol) và tert-butyl 4-(bromometyl)piperidin-1-carboxylat (0,499g, 1,79mmol). Hỗn hợp phản ứng được nhúng vào trong bồn dầu đã được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được khuấy qua đêm trong khi để mát đến nhiệt độ phòng. Chất rắn được loại riêng bằng cách lọc. Dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (15mL) và H₂O (10mL) và hai lớp được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và

cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (20% EtOAc trong hexan để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu không màu (0,21g, 73%), LC-MS (ES, m/z): 222 [M-56+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (d, J=8,07 Hz, 2H), 7,88 (d, J=8,19 Hz, 2H), 4,10 (d, J=13,69 Hz, 2H), 3,05 (d, J=6,36 Hz, 2H), 2,77 (t, J=12,72 Hz, 2H), 2,24 (br, s, 1H), 1,92 (d, J=12,23 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,22-1,38 (m, 2H) ppm.



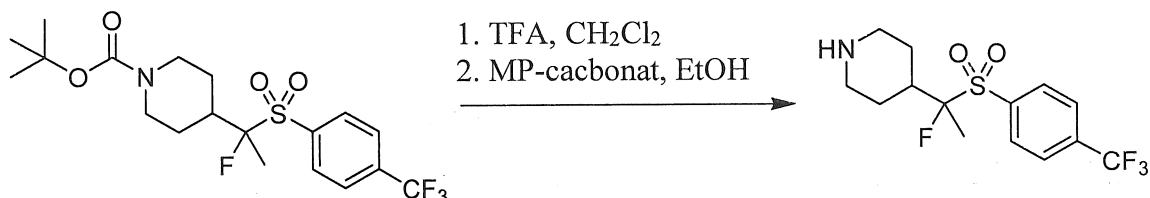
Hợp chất 8.3. tert-butyl 4-(flo((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **8.2**, 0,207g, 0,508mmol) trong THF (3mL) ở -78°C, bổ sung LDA (2,0M trong THF, 0,279mL, 0,559mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 25 phút trước khi NFSI (0,241g, 0,762mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở -78°C, sau đó được pha loãng bằng EtOAc (5mL) và để ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (5mL) và hai lớp được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và sau đó cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (20% EtOAc trong hexan để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu không màu (0,16g, 21%) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. LC-MS (ES, m/z): 370 [M-56+H]⁺.



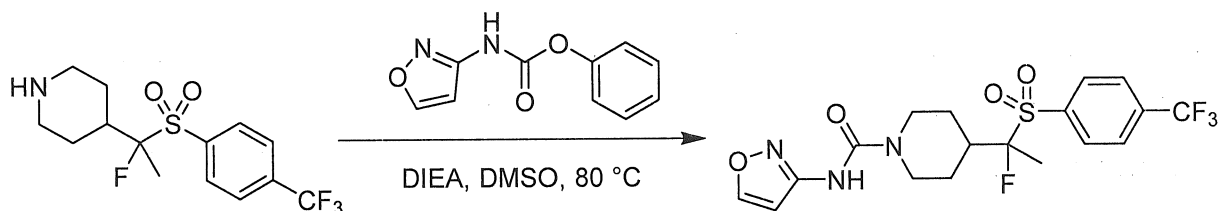
Hợp chất 8.4. tert-butyl 4-(1-flo-1-((4-(triflometyl)phenyl)sulfonyl)etyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((4-(triflormethyl)phenyl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **8.3**, 0,160g, 0,377mmol) trong THF (3mL) ở -78°C, bổ sung LDA (2,0M trong THF, 0,235mL, 0,471mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút trước khi iodometan (0,094g, 0,659mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (6mL) và H₂O (2mL) và để ấm đến nhiệt độ phòng. Hai lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và sau đó cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (20% (thể tích/thể tích) EtOAc trong hexan để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu không màu (0,09g, 55%), được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. LC-MS (ES, m/z): 384 [M-56+H]⁺.



Hợp chất 8.5. 4-(1-fluoro-1-((4-(triflormethyl)phenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin

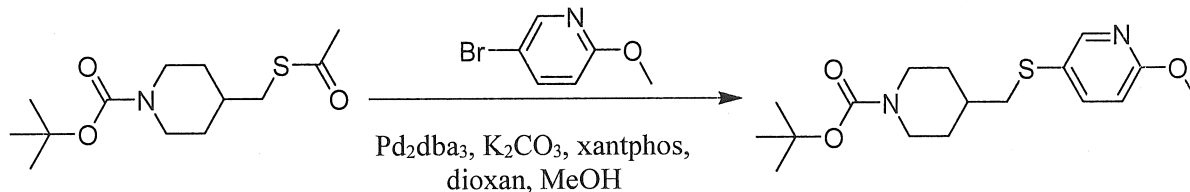
Hợp chất **8.5** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **6.3** để thu được sản phẩm mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế trong phản ứng tiếp theo.



Hợp chất 8. 4-(1-fluoro-1-((4-(triflormethyl)phenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit

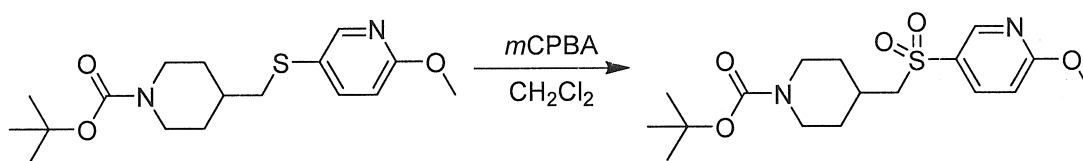
Hợp chất **8** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **6** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,010g, 33%), LC-MS (ES, m/z): 450,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,41 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,95 Hz, 2H), 7,80 (d, J=8,19 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,16-4,30 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,25 (d, J=13,00 Hz, 1H), 1,86 (d, J=12,96 Hz, 1H), 1,35-1,54 (m, 5H) ppm.

Ví dụ 9. Quy trình điều chế 4-(1-flo-1-(((6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl)etyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



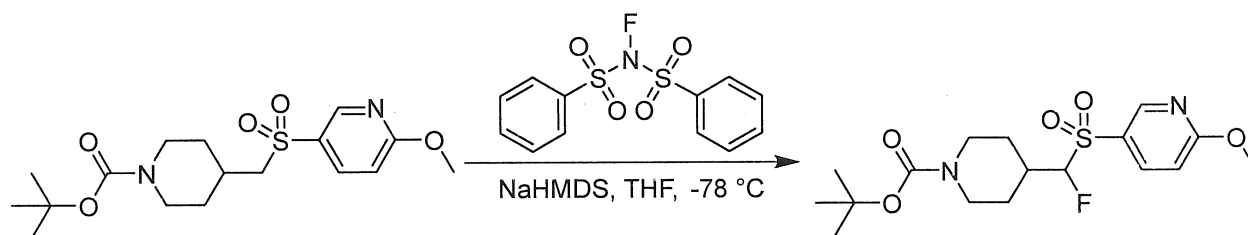
Hợp chất 9.1. tert-butyl 4-(((6-metoxypyridin-3-yl)thio)methyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **9.1** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.2** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (1,78g, 48%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 – 8,23 (dd, $J=2,4$, 0,7Hz, 1H), 7,59 – 7,67 (dd, $J=8,6$, 2,5Hz, 1H), 6,68 – 6,75 (dd, $J=8,6$, 0,7Hz, 1H), 4,05 – 4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,59 – 2,75 (m, 4H), 1,76 – 1,87 (m, 2H), 1,50 – 1,64 (m, 1H), 1,42 – 1,48 (s, 9H), 1,06 – 1,21 (m, 2H) ppm.



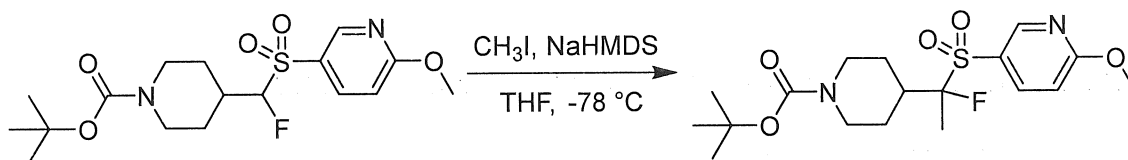
Hợp chất 9.2. tert-butyl 4-(((6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **9.2** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.3** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,20g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,63 – 8,70 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 7,91 – 8,04 (dd, $J=8,8$, 2,6Hz, 1H), 6,79 – 6,89 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 3,97 – 4,11 (m, 5H), 2,94 – 3,02 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 2H), 2,63 – 2,79 (m, 2H), 2,08 – 2,22 (m, 1H), 1,72 – 1,91 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,15 – 1,34 (m, 2H) ppm.



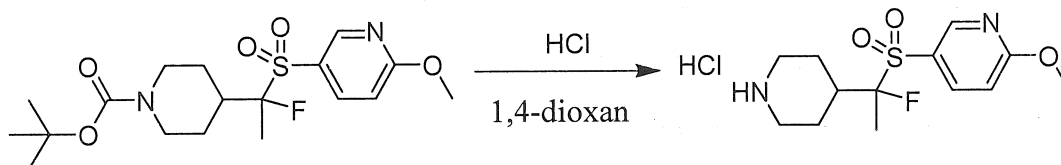
Hợp chất 9.3. tert-butyl 4-(flo(((6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[(6-metoxypyridin-3-sulfonyl)methyl]piperidin-1-carboxylat (hợp chất **9.2**, 1,00g, 2,70mmol) trong THF (10mL) ở -78°C , bổ sung từng giọt NaHMDS (2,0M trong THF, 1,4mL, 0,700mmol) sau đó bổ sung từng giọt dung dịch NFSI (840mg, 2,66mmol) trong THF (5mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ trong khi để ấm đến nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được pha loãng bằng hexan (100mL), và chất rắn được loại riêng bằng cách lọc. Dịch lọc được rửa bằng NaCl bão hòa (50mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc/ete dầu mỏ (1:10-1:5 (thể tích/thể tích))) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng đục (0,75g, 72%). LC-MS (ES, m/z): 288,9 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.



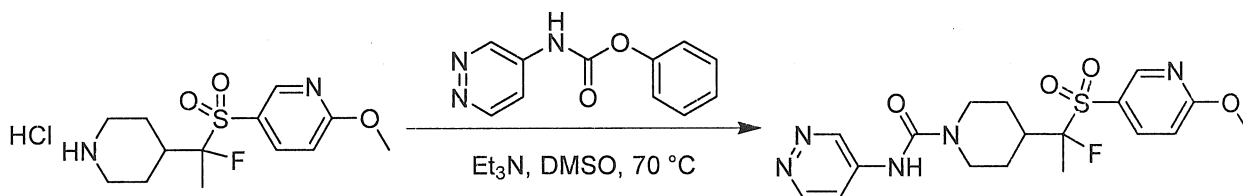
Hợp chất **9.4**. tert-butyl 4-(1-fluoro-1-((6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[flo(6-metoxypyridin-3-sulfonyl)methyl]piperidin-1-carboxylat (hợp chất **9.3**, 0,700g, 1,80mmol) trong THF (15mL) ở -78°C , bổ sung NaHMDS (2,0M trong THF, 1mL, 2,00mmol) sau đó bổ sung từng giọt iodometan (0,282g, 1,98mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ trong khi để ấm đến nhiệt độ phòng. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung bão hòa NH_4Cl (dung dịch) (40mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x10mL) và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa với NaCl bão hòa (50mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng cột silica gel với (EtOAc/ete dầu mỏ (1:10-1:5 (thể tích/thể tích))) để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (0,600g, 83%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (d, $J=2,7\text{Hz}$, 1H), 8,10 (dd, $J=8,7$, 1,5Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,52 (d, $J=22,8\text{Hz}$, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,24-1,39 (m, 5H) ppm.



Hợp chất 9.5. 5-(1-flo-1-(piperidin-4-yl)ethylsulfonyl)-2-metoxypyridin clohydric

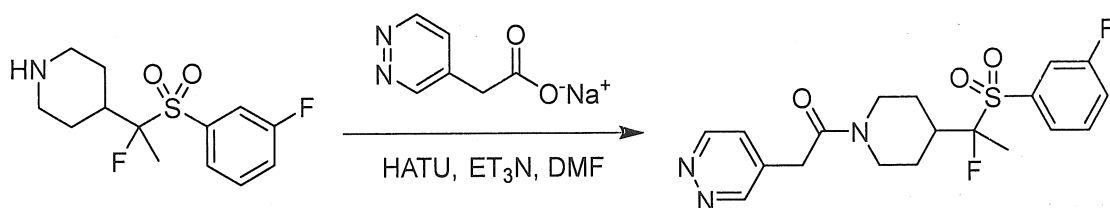
Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[1-flo-1-(6-metoxypyridin-3-sulfonyl)ethyl]piperidin-1-carboxylat (hợp chất **9.4**, 0,600g, 1,49mmol) trong 1,4-dioxan (5mL), bổ sung từng giọt HCl 4N trong 1,4-dioxan (5mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó cô. Cặn thu được (0,500g, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. LC-MS (ES, m/z): 302,7 [M+H]⁺.



Hợp chất 9. 4-(1-flo-1-((6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

Vào dung dịch chứa 5-(1-flo-1-(piperidin-4-yl)ethylsulfonyl)-2-metoxypyridin clohydric (hợp chất **9.5**, 0,300g, thô) trong DMSO (7mL), bổ sung triethylamin (0,400g, 3,95mmol) và phenyl N-(pyridazin-4-yl)carbammat (0,312mg, 1,45mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung H₂O (20mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x10mL) và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa với NaCl bão hòa (50mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng Prep-HPLC (Cột: X Bridge RP, 19*150 mm, 5 µm; Pha động A: H₂O/10mM NH₄HCO₃, Pha động B: ACN; Tốc độ dòng: 20mL/phút; Gradient: 24%B đến 33%B trong 10 phút; 254nm) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,216g, 39%). LC-MS (ES, m/z): 424,1 [M+H]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9,24 (d, J=2,7Hz, 1H), 8,86 (d, J=6,0Hz, 1H), 8,65 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,86 (dd, J=2,7, 6,0Hz, 1H), 7,02 (d, J=9,0Hz, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,96 (t, J=13,2Hz, 2H), 2,68-2,48 (m, 1H), 2,27 (d, J=12,9Hz, 1H), 1,89 (d, J=12,9Hz, 1H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,58 (d, J=22,5Hz, 3H) ppm.

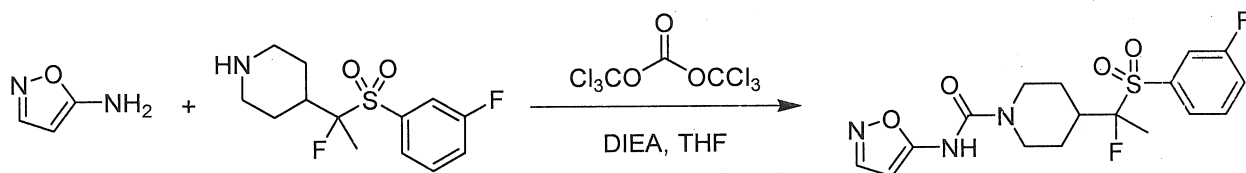
Ví dụ 10. Quy trình điều chế 1-(4-(1-flu-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)piperidin-1-yl)-2-(pyridazin-4-yl)etan-1-on



Hợp chất 10. 1-(4-(1-flu-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)piperidin-1-yl)-2-(pyridazin-4-yl)etan-1-on

Vào dung dịch chứa 4-(1-flu-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)piperidin (hợp chất 6.3, 0,025g, 0,086mmol) và natri 2-(pyridazin-4-yl)axetat (0,014g, 0,086mmol) trong DMF (1mL) bổ sung trietyl amin (0,024mL, 0,172mmol) và HATU (0,039g, 0,103mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (5mL) và H₂O (2mL). Hai lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp lực cao pha đảo (0 - 90% CH₃CN trong H₂O (cả hai chứa TFA 0,1%)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,015g, 42%). LC-MS (ES, m/z): 410 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,28 (m, 2H), 7,73 (t, J = 6,04 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,39 - 2,15 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,52 - 1,27 (m, 5H) ppm.

Ví dụ 11. Quy trình điều chế 4-(1-flu-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-N-(isoxazol-5-yl)piperidin-1-carboxamit

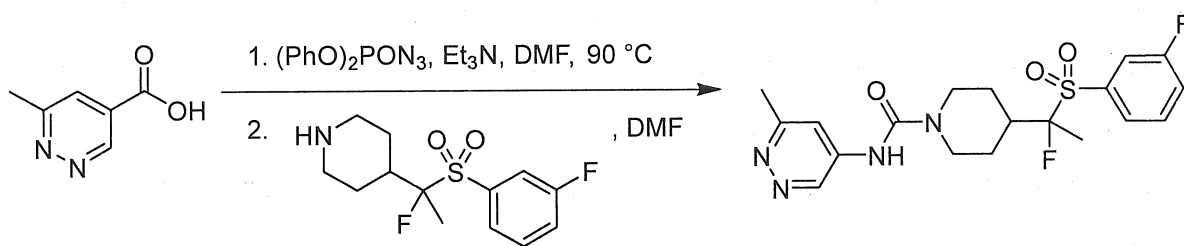


Hợp chất 11. 4-(1-flu-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-N-(isoxazol-5-yl)piperidin-1-carboxamit

Vào dung dịch chứa 4-(1-flu-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)piperidin (hợp chất 6.3, 0,050g, 0,172mmol) trong THF (1mL) ở 0°C, bổ sung DIEA (0,184mL, 1,03mmol) sau đó là triphosgen (0,017g, 0,057mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút

trước khi isoxazol-5-amin (0,014g, 0,172mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và sau đó được pha loãng bằng EtOAc (5mL) và được dập tắt bằng H₂O (2mL). Hai lớp được tách, và lớp hữu cơ được cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp lực cao pha đảo (0 - 90% CH₃CN trong H₂O (cả hai đều chứa TFA 0,1%)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,015g, 42%). LC-MS (ES, m/z): 400 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 4,18 - 4,00 (m, 2H), 2,99 - 2,83 (m, 2H), 2,62 - 2,49 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,51 - 1,33 (m, 5H) ppm.

Ví dụ 12. Quy trình điều chế 4-(1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-N-(6-metylpyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

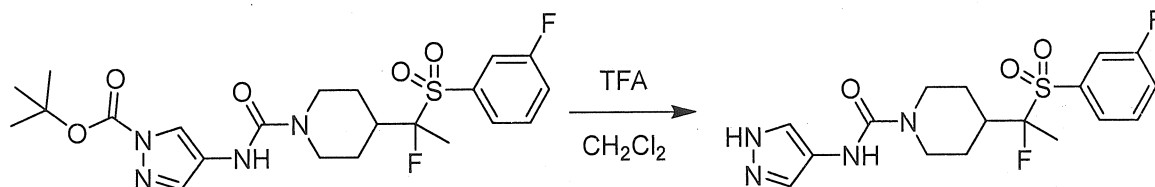


Hợp chất 12. 4-(1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-N-(6-metylpyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

Vào dung dịch chứa axit 6-metylpyridazin-4-carboxylic (0,060g, 0,345mmol) và triethyl amin (0,058mL, 0,414mmol) trong DMF (1mL), bổ sung DPPA (0,082mL, 0,372mmol). Hỗn hợp phản ứng được nhúng vào trong bồn dầu được gia nhiệt trước đến 90°C và được khuấy trong 10 phút. Dung dịch chứa 4-(1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)piperidin (hợp chất 6.3, 0,025g, 0,086mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3,5 giờ trong khi để mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (5mL) và H₂O (2mL) và hai lớp được tách. Lớp hữu cơ được cô và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp lực cao pha đảo (0 - 90% CH₃CN trong H₂O (cả hai đều chứa TFA 0,1%)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,047g, 4%). LC-MS (ES, m/z): 425 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,58 (br s, 1H), 9,44 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,19 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (dt, J = 1,83, 8,19 Hz, 1H), 7,15

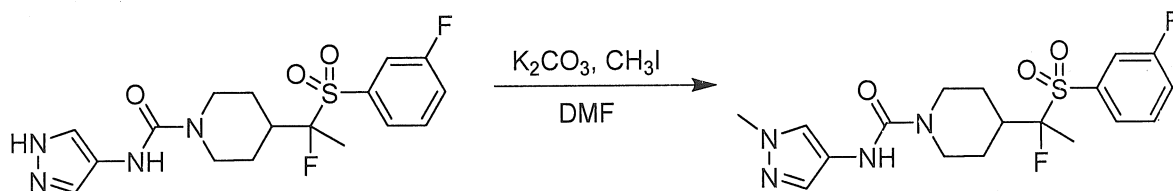
(m, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 2H), 2,94 - 2,78 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,58 - 1,37 (m, 5H) ppm.

Ví dụ 13. Quy trình điều chế 4-(1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 13.1. 4-(1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-N-(1H-pyrazol-4-yl)piperidin-1-carboxamit

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-(1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)piperidin-1-carboxamido)-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,093g, 0,185mmol), hòa tan trong DCM (2mL) và axit trifloaxetic (0,20mL, 2,61mmol) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp lực cao pha đảo (0 - 90% (thể tích/thể tích) CH₃CN trong H₂O (cả hai đều chứa TFA 0,1%)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,032g, 70%). LC-MS (ES, m/z): 499,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 6,33 (br s, 1H), 4,29 - 4,06 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,72 - 1,40 (m, 14H) ppm.

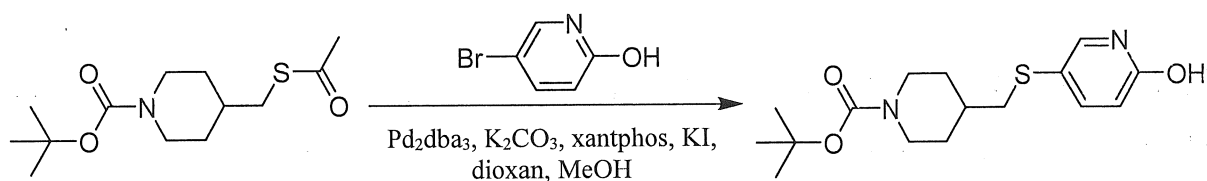


Hợp chất 13. 4-(1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)piperidin-1-carboxamit

Vào dung dịch chứa 4-(1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-N-(1H-pyrazol-4-yl)piperidin-1-carboxamit (hợp chất 13.1, 0,030g, 0,075mmol) và K₂CO₃ (0,026g, 0,188mmol) trong DMF (1mL), bổ sung iodometan (0,005mL, 0,090mmol). Hỗn hợp phản ứng được nhúng vào trong bồn dầu đã được gia nhiệt trước đến 60°C và được

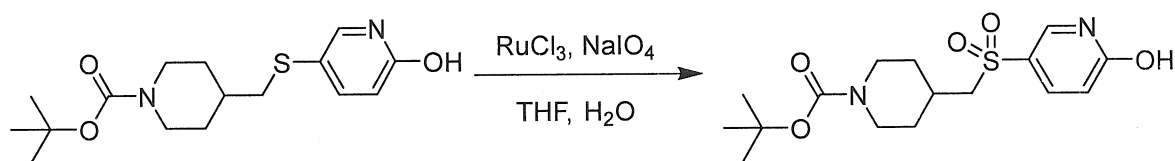
khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và lọc. Dịch lọc được cô cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp lực cao pha đảo (0 - 90% (thể tích/thể tích) CH_3CN trong H_2O (cả hai đều chứa TFA 0,1%)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,032g, 70%). LC-MS (ES, m/z): 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (br s, 2H), 7,68 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,32 (m, 2H), 4,28 - 4,02 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,20 (d, $J = 11,86$ Hz, 1H), 1,85 (d, $J = 12,35$ Hz, 1H), 1,54 - 1,31 (m, 5H) ppm.

Ví dụ 14. Quy trình điều chế 4-(1-(((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 14.1. tert-butyl 4-(((6-hydroxypyridin-3-yl)thio)methyl)piperidin-1-carboxylat

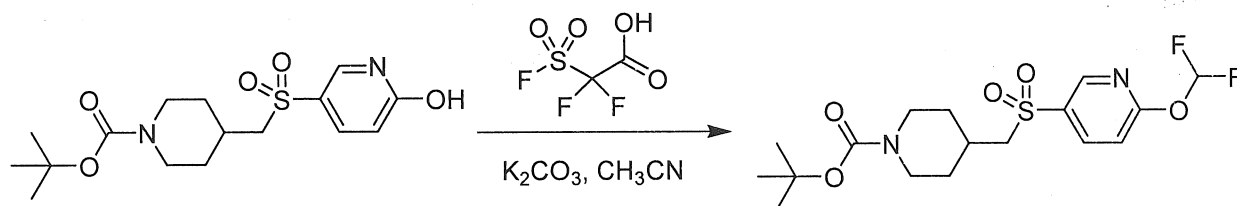
Hợp chất **14.1** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.2** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (4,00g, 72%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 – 7,65 (m, 3H), 6,62 – 6,70 (m, 1H), 6,53 – 6,60 (d, $J=10,4\text{Hz}$, 1H), 2,60 – 2,73 (m, 4H), 1,76 – 1,84 (m, 2H), 1,50 – 1,63 (m, 1H), 1,41 – 1,46 (s, 9H), 1,22 – 1,32 (m, 3H), 1,06 – 1,20 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 14.2. tert-butyl 4-(((6-hydroxypyridin-3-yl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-carboxylat

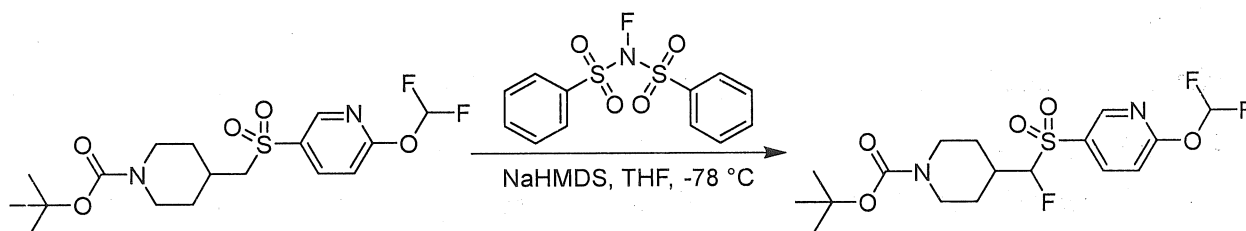
Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[[[(6-hydroxypyridin-3-yl)sulfanyl]methyl]piperidin-1-carboxylat (hợp chất **14.1**, 4,00g, 12,33mmol) và ruteni (III) clorua (0,80g, 3,85mmol) trong THF/ H_2O (1:1 (thể tích/thể tích), 60mL), bổ sung từng giọt dung dịch NaIO_4 (12,0g, 49,3mmol) trong nước (5mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O (30mL) và được chiết bằng EtOAc (3x20mL), làm khô trên khan Na_2SO_4 , lọc

và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng cột silica gel với (EtOAc/ete dầu mỏ (100:1)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (2,40g, 55%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,35 (s, 1H), 7,89 – 7,95 (d, $J=2,8\text{Hz}$, 1H), 7,67 – 7,75 (m, 1H), 6,41 – 6,48 (d, $J=9,7\text{Hz}$, 1H), 3,78 – 3,86 (d, $J=13,3\text{Hz}$, 2H), 3,23 – 3,28 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 4H), 2,73 (s, 1H), 1,91 – 2,02 (m, 1H), 1,70 – 1,78 (m, 2H), 1,34 – 1,39 (s, 9H), 1,07 – 1,20 (m, 2H) ppm.



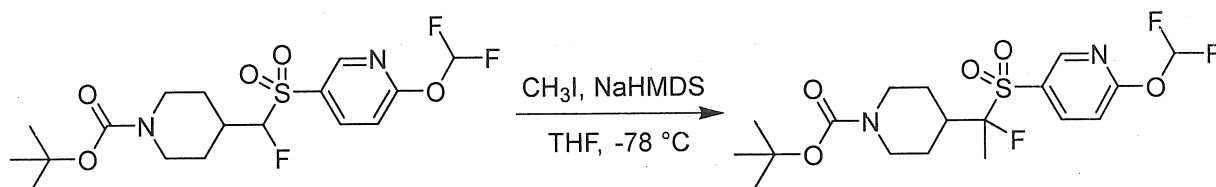
Hợp chất 14.3. tert-butyl 4-(((6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((6-hydroxypyridin-3-yl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất 14.2, 1,00g, 2,81mmol) và K_2CO_3 (0,590g, 5,57mmol) trong CH_3CN (20mL), bổ sung axit 2,2-difluo-2 (flosulfonyl)axetic (0,550g, 3,09mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O (50mL) và được chiết bằng EtOAc (3x30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (50mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng cột silica gel với (EtOAc/ete dầu mỏ (1:10 – 1:3 (thể tích/thể tích))) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (1,00g, 88%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (d, $J = 2,4$, 1H), 8,21 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,31-7,78 (t, $J = 71,7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 3,04 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,92 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,24-1,37 (m, 2H) ppm.



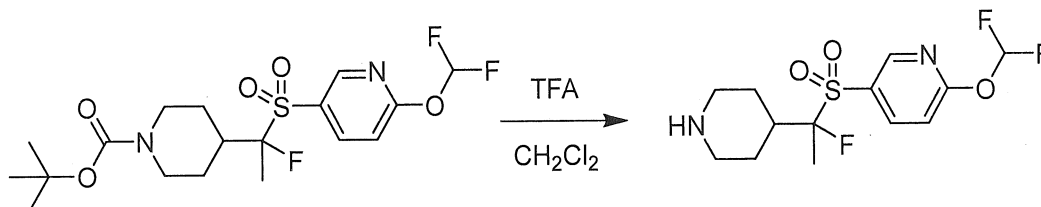
Hợp chất 14.4. tert-butyl 4-(((6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)sulfonyl)fluoromethyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **14.4** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9.3** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (0,20g, 34%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (d, $J = 2,4$, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,31-7,80 (t, $J = 71,7\text{Hz}$, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 4,77-4,95 (dd, $J = 6,0$, 18,0 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 3H), 1,47 (s, 9H) ppm.



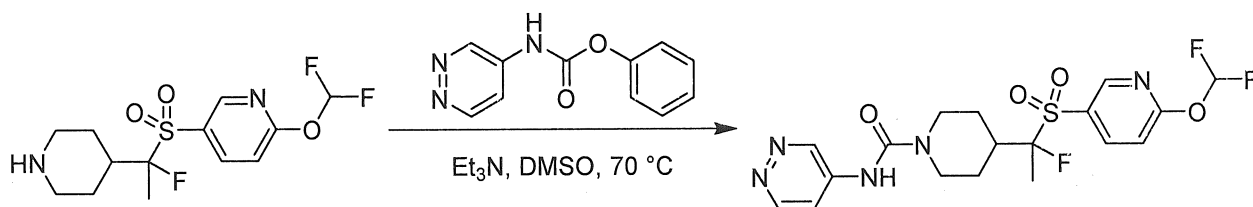
Hợp chất **14.5**. tert-butyl 4-(1-((6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)sulfonyl)-1-fluorethyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **14.5** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9.4** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (0,100g, 48%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 2,4$, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,37-7,73 (t, $J = 71,6\text{Hz}$, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 4,24 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,43-2,59 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,81 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,55 (d, $J = 22$ Hz, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,31-1,40 (m, 2H) ppm.



Hợp chất **14.6**. 2-(difluoromethoxy)-5-((1-fluorethyl-1-(piperidin-4-yl)ethyl)sulfonyl)pyridin

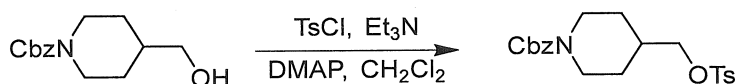
Hợp chất **14.6** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.5** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (0,300g). Sản phẩm mong muốn được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. LC-MS (ES, m/z): 339,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Hợp chất 14. 4-(1-((6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)sulfonyl)-1-fluoroethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

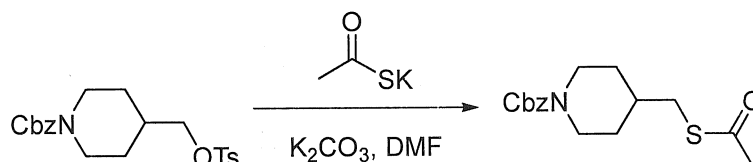
Hợp chất **14** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,116g, 29%). LC-MS (ES, m/z): 460,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,28 (d, J=2,0Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,88 (d, J=6,0Hz, 1H), 8,77 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,37 (dd, J=8,4, 1,6Hz, 1H), 7,83 (t, J=71,6Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,8Hz, 1H), 4,23 – 4,31 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,57 (d, J=22,8Hz, 3H), 1,40 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 15. Quy trình điều chế 4-(1-((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-fluoroethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 15.1. Benzyl 4-((tosyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

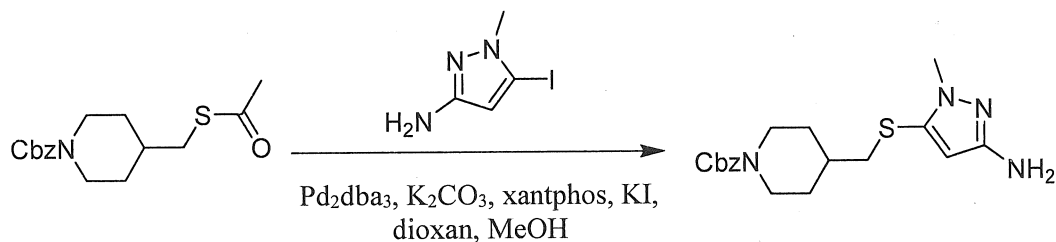
Hợp chất **15.1** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **1.1** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (13,0g, 80%). LC-MS (ES, m/z): 404,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,38-7,78 (m, 7H), 5,10 (s, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,85 (d, J = 6,3Hz, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 15.2. Benzyl 4-((carbamimidoylthio)metyl)piperidin-1-carboxylat

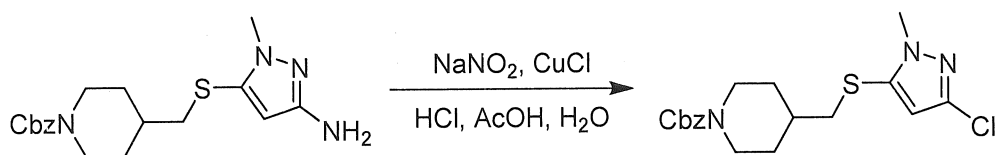
Hợp chất **15.2** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **3.1** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu nâu (25,0g). Nguyên liệu này được sử dụng trực

tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ES, m/z): 308,1 [M+H]⁺.



Hợp chất 15.3. Benzyl 4-(((3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat

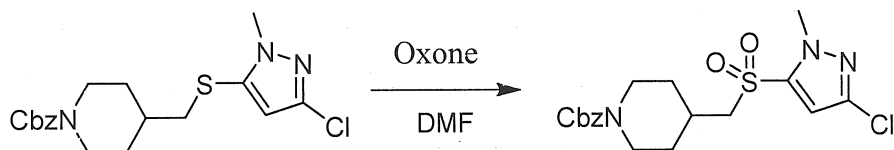
Hợp chất **15.3** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.2** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (8,3g, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,39 (m, 5H), 5,65 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,05-4,19 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,66-2,79 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,73-1,85 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,10-1,35 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 15.4. benzyl 4-(((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat

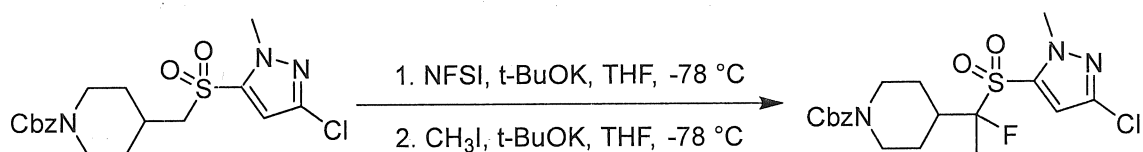
Vào dung dịch chứa benzyl 4-(((3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat (1,9g, 5,27mmol) trong HCl đặc (9,5mL) và AcOH (57mL) ở 0°C, bổ sung từng giọt dung dịch natri nitrat (0,551g, 7,99mmol) trong H₂O (9,5mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Nhiệt độ được tăng lên đến 80°C, và dung dịch đồng (I) clorua (2,09g, 21,1mmol) trong HCl đặc (9,5mL) và AcOH (19mL) được bổ sung từng giọt vào. Dung dịch thu được được khuấy thêm trong 10 phút trong khi duy trì nhiệt độ ở 70°C. Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (100mL) và các lớp hữu cơ gộp lại. Dung dịch thu được được rửa bằng nước muối (50mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, và sau đó cô. Cặn thu được được tinh chế bằng cột silica gel với (EtOAc/ete dầu mỏ (1:2 (thể tích/thể tích))) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,700g, 35%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29-

7,39 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,68-2,80 (m, 3H), 1,69-1,85 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,22 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 15.5. Benzyl 4-(((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

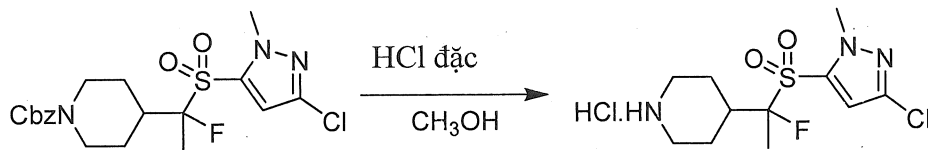
Hợp chất **15.5** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **5.3** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (8,3g, 59%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,39 (m, 5H), 6,14 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,17-4,28 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,27-1,40 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 15.6. Benzyl 4-(1-((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-floetyl)piperidin-1-carboxylat

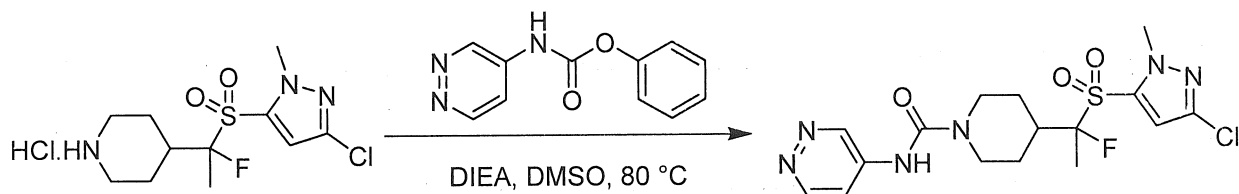
Vào dung dịch chứa benzyl 4-[(3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-sulfonyl)metyl]piperidin-1-carboxylat (hợp chất **15.5**, 2,9g, 7,04mmol) trong THF (120mL) ở -78°C , bổ sung từng giọt t-BuOK (7mL, 7,04mmol, 1M trong THF), sau đó bổ sung từng giọt dung dịch NFSI (1,33g, 4,22mmol) trong THF (20mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở -78°C trước khi bổ sung từng giọt t-BuOK thêm (21,1mL, 21,12mmol, 1M trong THF). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở -78°C trước khi bổ sung từng giọt iodometan (3,00g, 21,14mmol). Dung dịch thu được được khuấy thêm trong 30 phút ở -78°C trước khi dập tắt bằng cách bổ sung n-hexan (50mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng, chất rắn được loại riêng bằng cách lọc, và dịch lọc được cô. Cặn thu được được tinh chế bằng prep-HPLC (ACN/ H_2O 10:90 (thể tích/thể tích) tăng đến ACN/ H_2O 80:20 (thể tích/thể tích) trong vòng 50 phút; Bộ cảm biến UV, UV 254nm) để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (1,5g, 83%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,13 (s, 2H),

4,09-4,33 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,56-2,82 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,59 (d, $J = 24,0$ Hz, 3H), 1,40 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 15.7. 4-(1-((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-floetyl)piperidin clohydric

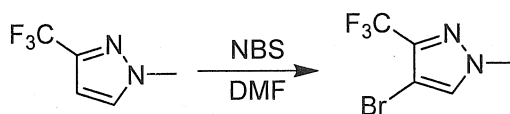
Vào dung dịch chứa benzyl 4-[1-(3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-sulfonyl)-1-floetyl]piperidin-1-carboxylat (hợp chất **15.6**, 1,00g, 2,25mmol, 1,00) trong metanol (5mL), bổ sung HCl đặc (15mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 3 giờ ở 70°C trong bồn dầu, và sau đó cô. Cặn thu được được gây kết tủa bằng metanol (2mL). Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp tái kết tinh từ ete để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,429g, 55%). LC-MS (ES, m/z): 310,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,05 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,03-3,13 (m, 2H), 2,64-2,73 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,65 (d, $J = 24,0$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -146,30 ppm.



Hợp chất 15. 4-(1-((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

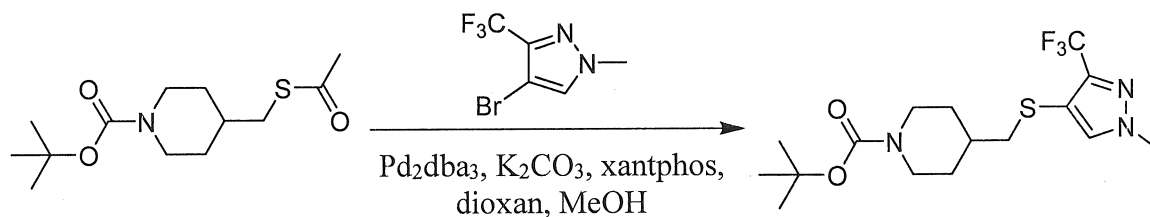
Hợp chất **15** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **6** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng đục (0,012g, 8%). LC-MS (ES, m/z): 430,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9,20 (m, 1H), 8,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,66 - 1,42 (m, 5H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -77,12, -145,34 ppm.

Ví dụ 16. Quy trình điều chế 4-(1-flo-1-((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)etyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit



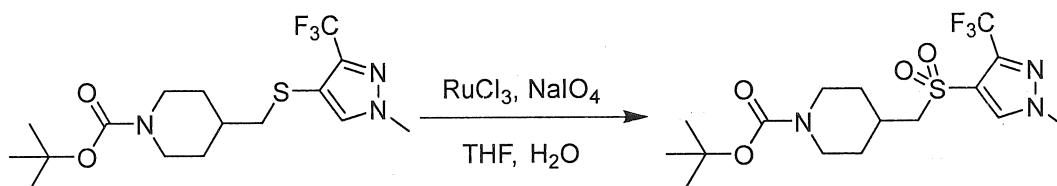
Hợp chất 16.1. 4-bromo-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol

Vào ống đậy kín thể tích 10-mL được thổi khí và duy trì bằng môi trường khí trơ argon, đặt dung dịch chứa 1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol (10,0g, 66,62mmol) và NBS (16,2g, 66,62mmol) trong DMF (100mL). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 50°C trong bồn dầu. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước đá (1 L). Dung dịch thu được được chiết bằng ete (3x200mL), các lớp hữu cơ gộp lại và làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và sau đó cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (12,0g, thô), được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (s, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm.



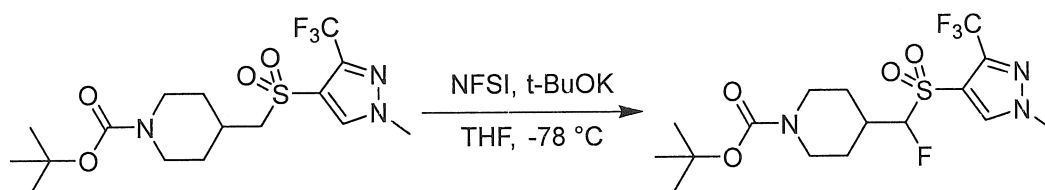
Hợp chất 16.2. tert-butyl 4-(((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **16.2** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.2** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,200g, thô). Sản phẩm mong muốn được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ES, m/z): 279,9 [M+H-Boc]⁺.



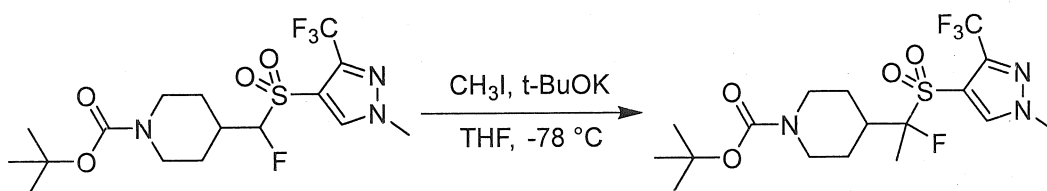
Hợp chất 16.3. tert-butyl 4-(((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **16.3** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **14.2** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,200g, 15%). Sản phẩm mong muốn được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,14 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,25-1,35 (m, 2H) ppm.



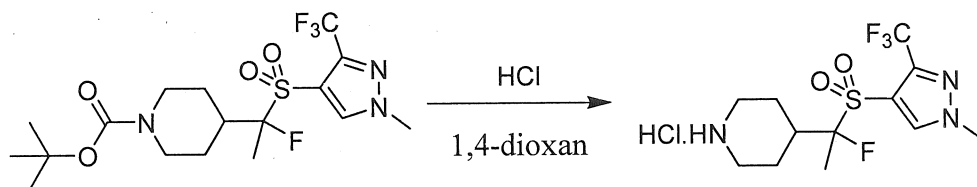
Hợp chất 16.4. tert-butyl 4-(flo((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-sulfonyl]metyl]piperidin-1-carboxylat (hợp chất **16.3**, 0,450mg, 1,09mmol) trong THF (20mL) ở -78°C , bổ sung từng giọt dung dịch t-BuOK (11mL, 1,0M trong THF, 5,54mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 0,5 giờ trước khi bổ sung dung dịch NFSI (2,42g, 7,63mmol) trong THF (2mL). Dung dịch thu được được khuấy thêm trong 1 giờ ở -78°C trước khi dập tắt bằng cách bổ sung nước đá (50mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3x50mL), và các lớp hữu cơ gộp lại, sau đó làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng prep-HPLC (ACN/ H_2O 0:100 (thể tích/thể tích) tăng đến ACN/ H_2O 100:0 (thể tích/thể tích) trong vòng 50 phút; Bộ cảm biến UV, UV 254nm) để thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (0,200g, 43%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (s, 1H), 4,87-5,00 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 13,2\text{ Hz}$, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,71-2,82 (m, 2H), 2,42 – 2,54 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 11H) ppm.



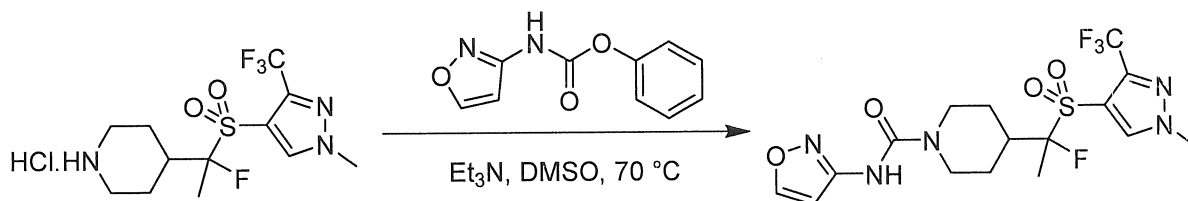
Hợp chất 16.5. tert-butyl 4-(1-flo-1-((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)etyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[flo[1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-sulfonyl]metyl]piperidin-1-carboxylat (hợp chất **16.4**, 0,060g, 0,14mmol) trong THF (3mL) ở -78°C , bổ sung dung dịch t-BuOK (0,45mL, 1,0M trong THF, 0,56mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ ở -78°C trước khi iometan (0,052g, 0,37mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 4 giờ ở -78°C trước khi dập tắt bằng cách bổ sung nước đá (30mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn (0,040g, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ES, m/z): 344 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.



Hợp chất 16.6. 4-(1-flo-1-((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)etyl)piperidin clohydric

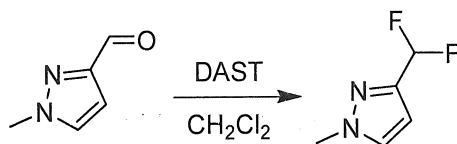
Hợp chất **16.4** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9.5** để thu được sản phẩm mong muốn là màu trắng (0,104g, 93%). LC-MS (ES, m/z): 343,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 8,39 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,38-3,50 (m, 2H), 2,88-3,02 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,21 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 2,01 (dt, $J = 14,4, 3,0$ Hz, 1H), 1,58-1,77 (m, 4H), 1,55 (s, 2H) ppm.



Hợp chất 16. 4-(1-flo-1-((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)etyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit

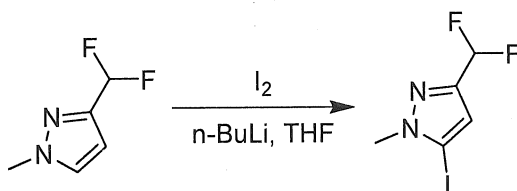
Hợp chất **16** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,09g, 22%). LC-MS (ES, m/z): 454,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,39 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,00-4,30 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,84-2,93 (m, 2H), 2,48-2,58 (m, 1H), 2,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,33-1,61 (m, 5H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ -61,149, -61,182, -144,269, -144,300 ppm.

Ví dụ 17. Quy trình điều chế 4-(1-((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 17.1. 3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol

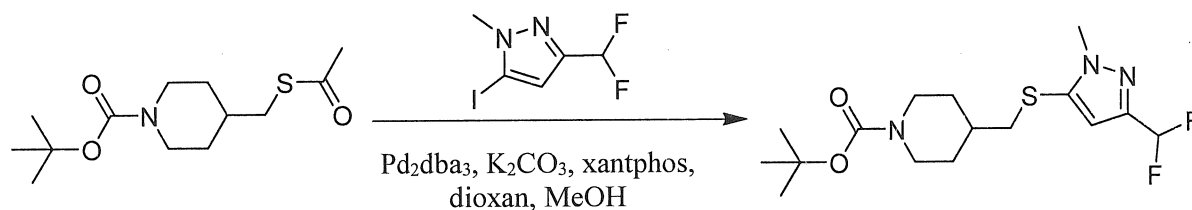
Vào dung dịch chứa 1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt (4,00g, 36,33mmol) trong CH₂Cl₂ (50mL) ở 0°C, bổ sung DAST (23,4g, 145,17mmol, 4,00 đương lượng) từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung bão hòa NaHCO₃ (100mL), và chiết với CH₂Cl₂ (3x200mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên MgSO₄ khan, lọc và cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu (4,8g, thô) được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,37 (m, 1H), 6,44-6,45 (t, 1H), 6,80 (m, 1H), 3,90 (s, 3H) ppm.



Hợp chất 17.2. 3-(diflometyl)-5-iodo-1-metyl-1H-pyrazol

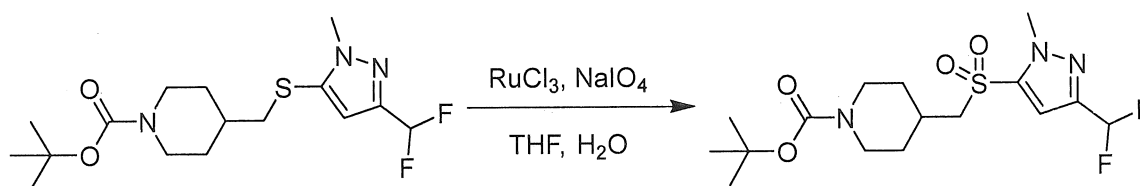
Vào dung dịch chứa 3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (hợp chất **17.1**, 4,8g, 36,33mmol) trong THF (50mL) ở -78°C, bổ sung từng giọt n-BuLi (20,0mL, 2,5M trong n-hexan). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở -78°C trước khi dung dịch I₂

(13,8g, 54,49mmol) trong THF (50mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở -78°C trước khi dập tắt bằng cách bổ sung NH_4Cl (bão hòa) (100mL). Dung dịch thu được được chiết bằng Et_2O (2x200mL) và các lớp hữu cơ gộp lại được rửa với bão hòa $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (dung dịch) (2x100mL), làm khô trên khan MgSO_4 , lọc và cô để thu được sản phẩm mong muốn (9,0g, thô), được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,51-6,78 (m, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm.



Hợp chất 17.3. tert-butyl 4-(((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)thio)methyl)piperidin-1-carboxylat

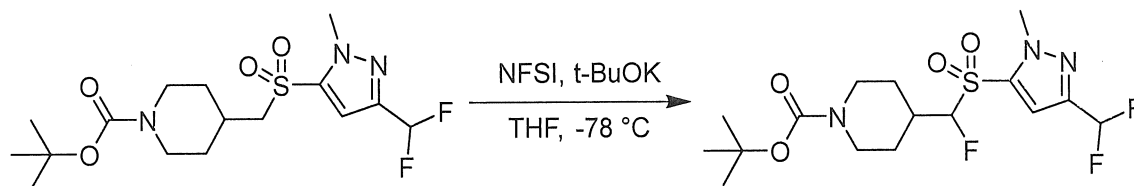
Hợp chất 17.3 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 4.2 để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu đỏ đậm (0,370g, 38%). Sản phẩm mong muốn được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,44-6,74 (m, 2H), 4,08-4,17 (m, 2H), 3,83-3,96 (m, 3H), 2,62-2,76 (m, 4H), 1,82 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 8H), 1,09-1,28 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 17.4. tert-butyl 4-(((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-carboxylat

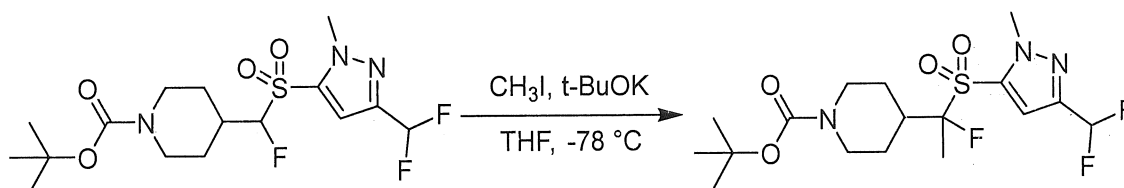
Hợp chất 17.4 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 14.2 để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu đỏ đậm (0,200g, 68%). Sản phẩm mong muốn được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,05 (s, 1H), 6,67 (t, $J = 54,7$ Hz, 1H), 4,17 (m, 5H), 3,11 (d, $J =$

6,4 Hz, 2H), 2,68-2,84 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,90 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,22-1,41 (m, 2H) ppm.



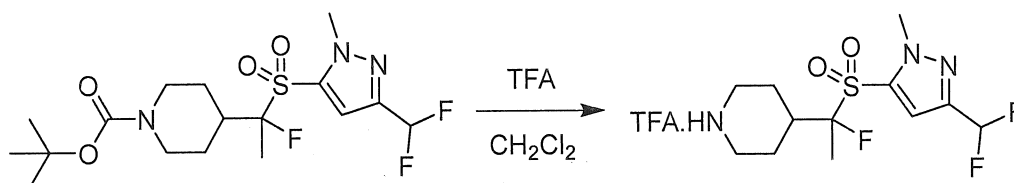
Hợp chất 17.5. tert-butyl 4-(((3-(difluoromethyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)fluorometyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất 17.5 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 16.4 để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (0,900g, 29%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,11 (s, 1H), 6,68 (t, $J = 54,7$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 4,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 0,5H), 4,16 (s, 5H), 2,86 – 2,69 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,59 – 1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



Hợp chất 17.6. tert-butyl 4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-floetyl)piperidin-1-carboxylat

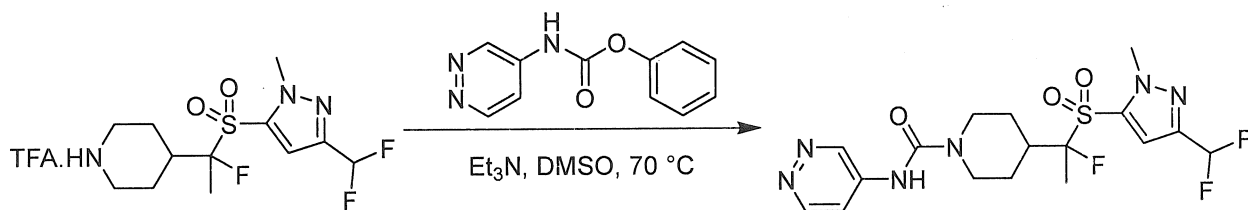
Hợp chất 17.6 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 16.5 để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu trong (0,900g, 29%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,11 (s, 1H), 6,70 (t, $J = 54,7$ Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,13 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,47 (s, 9H) ppm.



Hợp chất 17.7. Axit 4-[1-[3-(difluoromethyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-sulfonyl]1-floetyl]piperidin trifloaxetic

Hợp chất 17.7 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 4.5 để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,496g, 69%). Sản phẩm mong muốn được

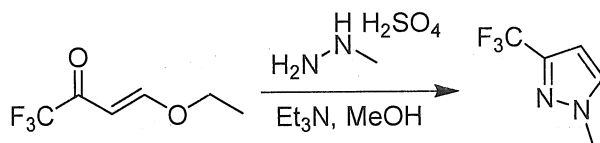
sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ES, m/z): 326,1 [M+H]⁺, 367,1 [M+H+CH₃CN]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,24 (s, 1H), 6,80 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,57-1,87 (m, 5H) ppm.



Hợp chất 17. 4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit floetyl]piperidin axit trifloaxetic

Hợp chất 17 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 9 để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,068g, 60%). LC-MS (ES, m/z): 447,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,81 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,79 (t, J = 54,3 Hz, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,03 – 2,94 (m, 2H), 2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,19 – 2,15 (m, 1H), 1,90 – 1,86 (m, 1H), 1,65 – 1,48 (m, 5H) ppm.

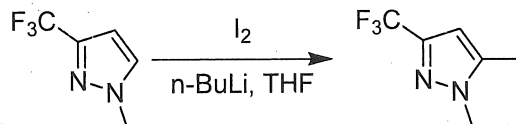
Ví dụ 18. Quy trình điều chế (R)-4-(1-flo-1-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)etyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 18.1. 1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol

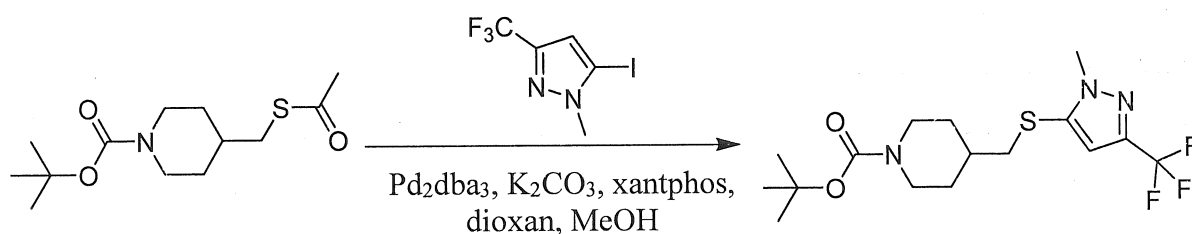
Vào dung dịch chứa (3E)-4-etoxy-1,1,1-triflobut-3-en-2-on (29,0g, 172,50mmol) trong metanol (300mL), bổ sung từng phần axit metylhydrazin sulfuric (39,8g, 276,10mmol), sau đó bổ sung từng phần triethylamin (18,0g, 177,88mmol). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 40°C. Hỗn hợp thu được sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện chân không. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước đá (200mL) và được chiết bằng Et₂O (3x200mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2x200mL), làm khô trên khan MgSO₄, lọc và cô để

thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu nâu nhạt (29,0g, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. LC-MS (ES, m/z): 151,0 [M+H]⁺, 192,0 [M+H+CH₃CN]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (m, 1H), 6,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H) ppm.



Hợp chất 18.2. 5-iodo-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol

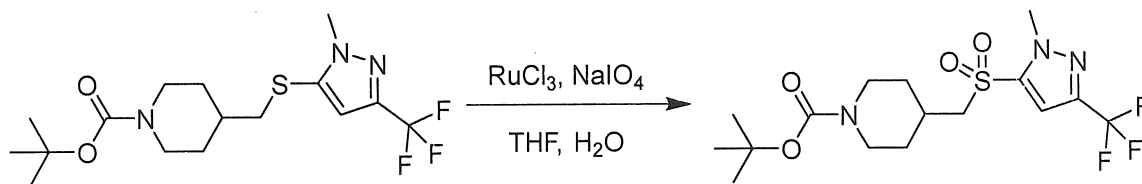
Vào dung dịch chứa 1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol (hợp chất **18.1**, 3,7g, 24,65mmol) trong THF (40mL) ở -78°C, bổ sung từng giọt n-BuLi (2,5M trong n-hexan, 11,2mL, 27,11mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 10 phút ở -78°C trước khi dung dịch I₂ (10,0g, 39,44mmol) trong THF (10mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút trước khi dập tắt bằng cách bổ sung bão hòa NH₄Cl(dung dịch) (100mL) và chiết với Et₂O (3x200mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa với bão hòa Na₂S₂O₃(dung dịch) (2x100mL) và nước muối (2x50mL), làm khô trên khan MgSO₄, lọc và cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (8,0g, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. LC-MS (ES, m/z): 276,8 [M+H]⁺, 317,8 [M+H+CH₃CN]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,67 (s, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm.



Hợp chất 18.3. tert-butyl 4-(((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat

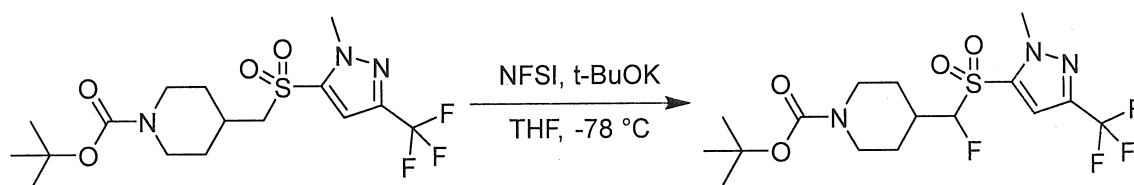
Hợp chất **18.3** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.2** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu đỏ đậm (2,20g, 85%). Sản phẩm mong muốn được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR

(300 MHz, CDCl_3): δ 6,53 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,60-2,78 (m, 4H), 1,82 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,53-1,70 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,07-1,29 (m, 2H) ppm.



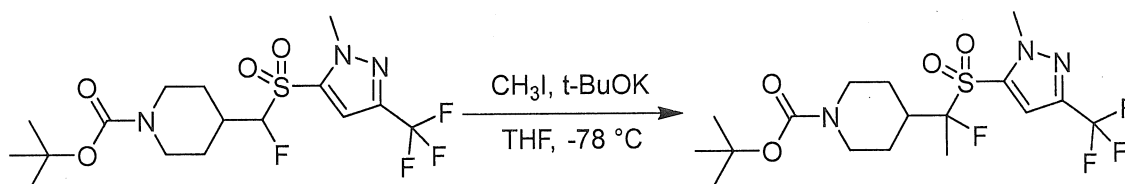
Hợp chất 18.4. tert-butyl 4-(((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **18.4** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **14.2** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu đỏ đậm (3,5g, 92%). Sản phẩm mong muốn được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,09 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 3,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,71-2,83 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,90 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 18.5. tert-butyl 4-(fluoro((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)methyl)piperidin-1-carboxylat

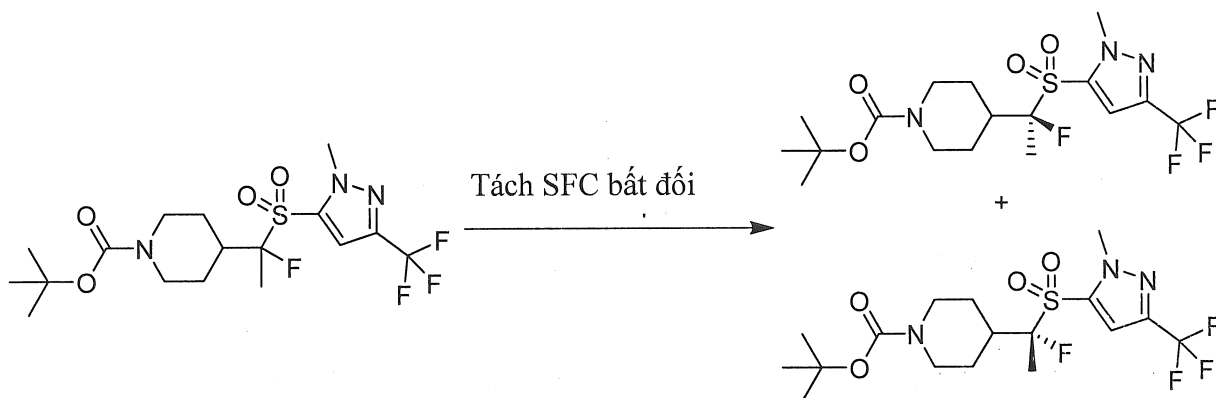
Hợp chất **18.5** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **16.4** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (0,100g, 27%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (s, 1H), 4,97 (dd, $J = 48,0, 6,5$ Hz, 1H), 4,21 (m, 5H), 2,71-2,82 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 1,97 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



Hợp chất 18.6. tert-butyl 4-(1-fluoro-1-(((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxylat

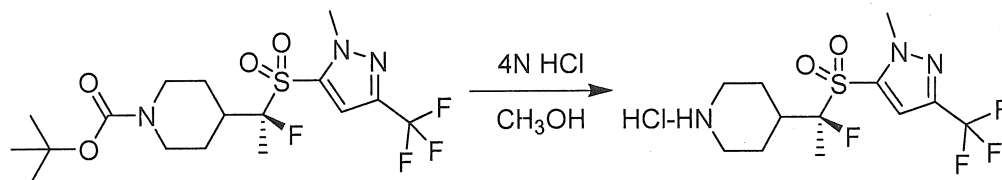
Hợp chất **18.6** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **16.5** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu trong (10,0g, 86%), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,12 (s, 1H), 4,25 (d, $J = 15,2$ Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,70 (tt, $J = 12,9, 2,6$ Hz, 2H), 2,48

(m, 1H), 2,08 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,79 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 1,58 (d, $J = 22,4$ Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,19-1,40 (m, 2H) ppm.



Hợp chất **18.6a**. tert-butyl (R)-4-(1-fluoro-1-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxylat và Hợp chất **18.6b**. tert-butyl (S)-4-(1-fluoro-1-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxylat

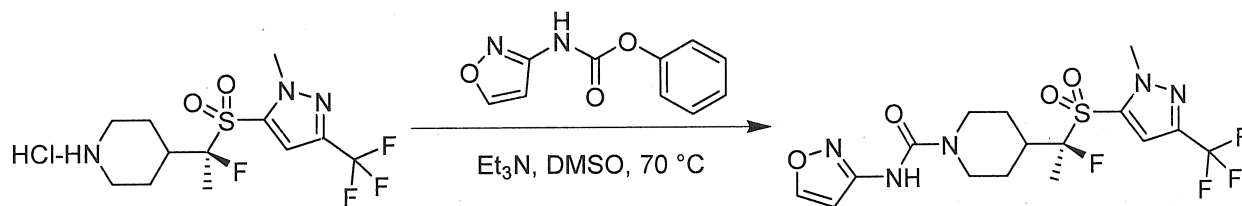
Chất đồng phân đối ảnh của tert-butyl 4-(1-fluoro-1-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **18.6**, 3,3g) được tách bằng cách sử dụng Prep-SFC (Cột: Phenomenex Lux 5u Xenluloza-4250*50mm; Pha động A: CO₂:80, Pha động B: MeOH:20; Tốc độ dòng: 150mL/phút; 220 nm) để thu được RT₁ = 3,04 phút (hợp chất **18.6a**, 1,3g, 78%) là chất rắn màu trắng và RT₂ = 3,59 phút (hợp chất **18.6b**, 1,3g, 78%) là chất rắn màu trắng.



Hợp chất **18.7**. (R)-4-(1-fluoro-1-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)piperidin clohydric

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[(1R)-1-fluoro-1-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-sulfonyl]ethyl]piperidin-1-carboxylat (hợp chất **18.6a**, 1,3g, 2,93mmol) trong CH₂Cl₂ (10mL), bổ sung HCl 4N trong CH₃OH (10mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó cô. Cặn thu được được hòa tan trong CH₃OH (5mL) và được kết tinh bằng cách bổ sung Et₂O (8mL) để thu được sản phẩm mong muốn (1,03g, 92%) là chất rắn màu trắng. LC-MS (ES, m/z): 344,0 [M+H]⁺, 385,0 [M+H+CH₃CN]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,42 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,46 (d, J

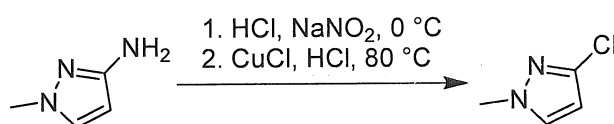
= 8,9 Hz, 2H), 3,06 (dt, $J = 14,0, 10,5$ Hz, 2H), 2,62-2,79 (m, 1H), 2,34 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 2,09 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 1,77 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,66 (d, $J = 22,9$ Hz, 3H) ppm.



Hợp chất 18. (R)-4-(1-flo-1-((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)etyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit

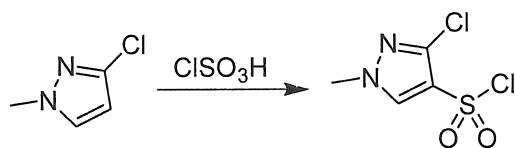
Hợp chất **18** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,09g, 22%). LC-MS (ES, m/z): 454,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8,36 (s, 1H), 8,01-8,16 (m, 1H), 8,09 (br, s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,17 (s, 5H), 2,82-3,00 (m, 2H), 2,45-2,61 (m, 1H), 2,05-2,17 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 3H), 1,41-1,58 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 19. Quy trình điều chế 4-(1-((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit



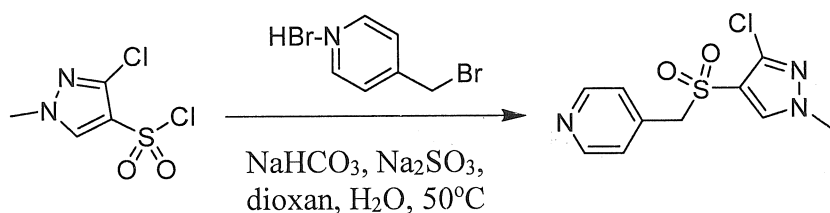
Hợp chất 19.1. 3-clo-1-metyl-1H-pyrazol

Vào dung dịch chứa 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin (5,0g, 51,48mmol) trong HCl đặc(dung dịch) (50mL) ở 0°C, bổ sung NaNO_2 (3,56g, 51,59mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C trước khi được bổ sung vào dung dịch chứa CuCl (5,1g, 51,48mmol) trong HCl đặc(dung dịch) (50mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 80°C và sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O (100mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước muối (3x50mL), làm khô trên MgSO_4 khan, lọc và được cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ete}$ dầu mỏ = 1:1 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn (1,9g, 32%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,57 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H) ppm.



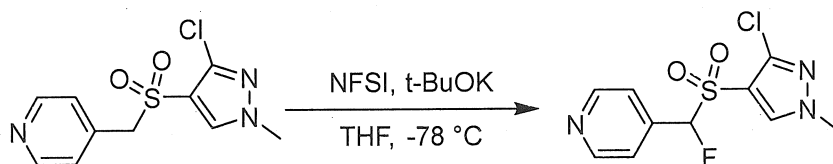
Hợp chất 19.2. 3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl clorua

3-clo-1-metyl-1H-pyrazol (hợp chất **19.1**, 3,0g, 25,74mmol) được bổ sung vào axit closulfuric (20mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 100°C. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước/đá (200mL), chiết với EtOAc (3x200mL), rửa bằng nước muối (3x200mL), sấy khô trên MgSO₄, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (10% (thể tích/thể tích) CH₃OH trong CH₂Cl₂) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (4,2g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12,48 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 3,0 Hz, 3H) ppm.



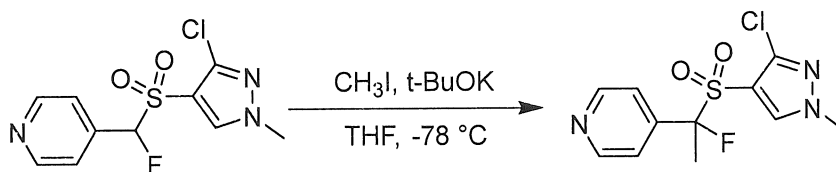
Hợp chất 19.3. 4-(((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)metyl)pyridin

Vào dung dịch chứa NaHCO₃ (5,86g, 69,75mmol) và Na₂SO₃ (5,86g, 69,75mmol) trong H₂O (7,5mL) ở 50°C, bổ sung dung dịch chứa 3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl clorua (hợp chất **19.2**, 5,0g, 23,25mmol) trong dioxan (2,5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở 50°C và sau đó cô. Cặn thu được sau đó được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(bromometyl)pyridin hydrobromua (4,94g, 19,53mmol) trong DMF (100mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó được gia nhiệt đến 50°C trong thêm 2 giờ nữa. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H₂O (200mL), chiết với EtOAc (3x100mL), rửa bằng nước muối (100mL), làm khô trên NaSO₄, lọc và cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (3,7g, thô), được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. LC-MS (ES, m/z): 271,9 [M+H]⁺, 312,9 [M+CH₃CN]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,56 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm.



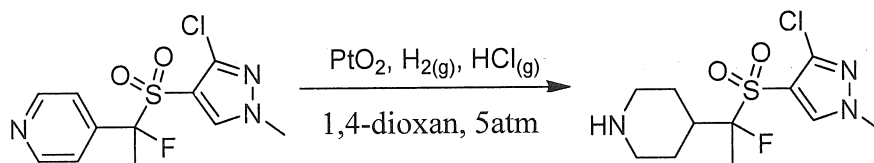
Hợp chất 19.4. 4-(((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)flometyl)pyridin

Vào dung dịch chứa 4-[(3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl)metyl]pyridin (hợp chất **19.3**, 200mg, 0,74mmol) trong THF (5mL) ở -78°C , bổ sung t-BuOK (0,44mL, 0,44mmol, 1M trong THF) và NFSI (127mg, 0,41mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở -78°C , và sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O (20mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x20mL), rửa bằng nước muối (3x20mL), làm khô trên MgSO_4 khan, lọc và cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,100g, 47%). LC-MS (ES, m/z): 290,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 331,2 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$.



Hợp chất 19.5. 4-(1-(((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluetyl)pyridin

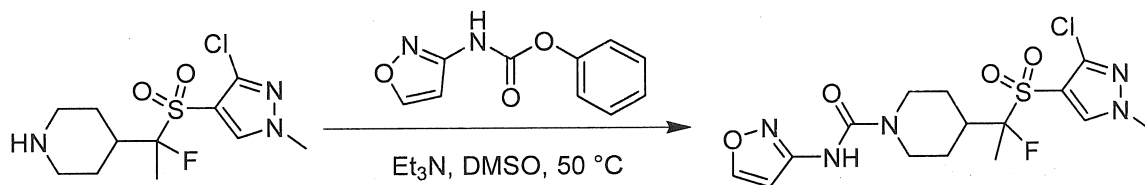
Vào dung dịch chứa 4-[(3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl)(flometyl)pyridin (hợp chất **19.4**, 0,100g, 0,35mmol) trong THF (5mL) ở -78°C , bổ sung t-BuOK (0,42mL, 0,42mmol, 1M trong THF) và iodometan (0,58g, 0,41mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở -78°C , và sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O (20mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x20mL), rửa bằng nước muối (3x20mL), làm khô trên MgSO_4 khan, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng cột sắc ký silica gel (EtOAc/ete dầu mỏ = 4:1 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,80g, 76%), LC-MS (ES, m/z): 303,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,70 – 8,59 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,14 (d, $J = 22,8$ Hz, 3H) ppm.



Hợp chất 19.6. 4-(1-(((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluetyl)piperidin

Vào bình phản ứng là bình áp suất chứa dung dịch chứa 4-(1-(((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluetyl)pyridin (0,150g, 0,49mmol) trong HCl 4N trong dioxan (3mL), bổ sung PtO_2 (0,75g, 0,245mmol). Hệ thống này được thổi khí và sau đó duy trì áp suất $\text{H}_{2(\text{g})}$ (5 atm), và khuấy trong 2 giờ ở 35°C . Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, hút chân không và thổi khí bằng $\text{N}_{2(\text{g})}$. Chất rắn được loại riêng bằng cách lọc và hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm mong

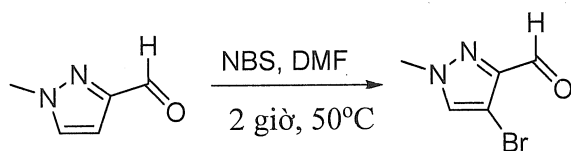
muối là chất rắn màu vàng (0,120g, thô). Nguyên liệu được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. LC-MS (ES, m/z): 310,0 $[M+H]^+$, 351,1 $[M+CH_3CN]^+$.



Hợp chất 19. 4-(1-((3-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluorethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid

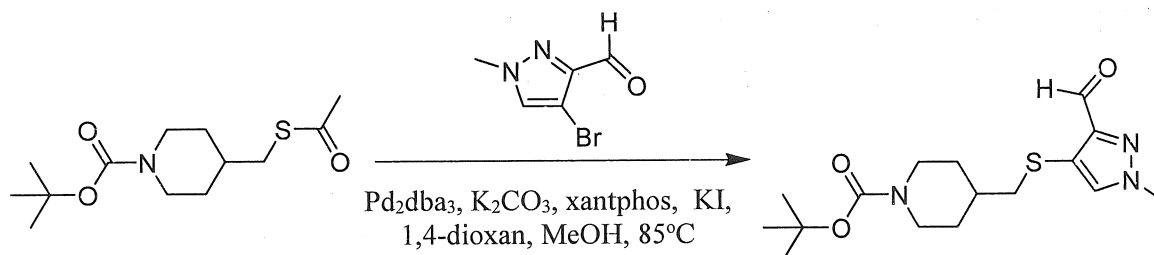
Hợp chất **19** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,011g, 7%). LC-MS (ES, m/z): 420,2 $[M+H]^+$, 465,3 $[M+Na+CH_3CN]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 16,4$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,25 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,88 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,66 (d, $J = 23,0$ Hz, 3H), 1,52 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 20. Quy trình điều chế (R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluorethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid



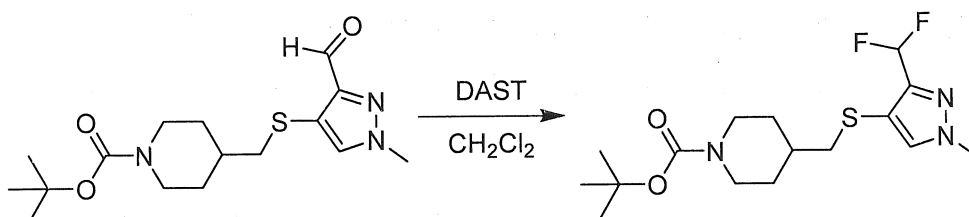
Hợp chất 20.1. 4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt

Vào dung dịch chứa 1-methyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt (150g, 1,36 mol) trong DMF (1000mL), bổ sung NBS (240g, 1,35 mol). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở 50 °C và sau đó dập tắt bằng cách bổ sung nước đá (2000mL). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -10 °C bằng bồn đá/muối, và chất rắn được gom lại bằng cách lọc để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (200g, 78%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,90 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm.



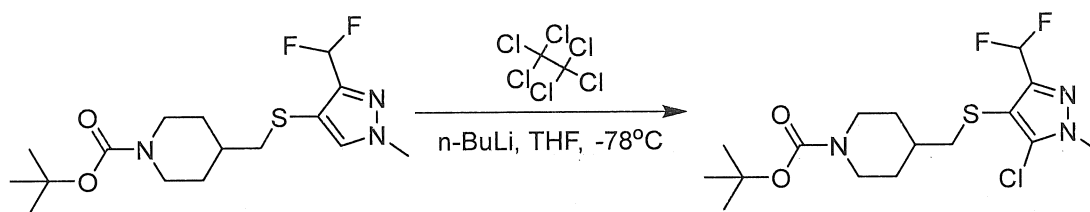
Hợp chất 20.2. tert-butyl 4-(((3-formyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt (hợp chất **20.1**, 20g, 105,81mmol), trong 1,4-dioxan (300mL), bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (5,4g, 5,22mmol), K_2CO_3 (36g, 260,47mmol), Xantphos (6,1g, 10,54mmol), KI (1,7g, 10,58mmol) và tert-butyl 4-[(axetylsulfanyl)metyl]piperidin-1-carboxylat (34g, 124,36mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và MeOH (40g, 1,25 mol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở 85°C . Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng bằng bồn nước đá, và chất rắn được loại riêng bằng cách lọc. Dịch lọc được cô và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/2 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (24g, 60%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,02 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,77 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,89 – 1,79 (m, 2H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,32 – 1,11 (m, 2H) ppm.



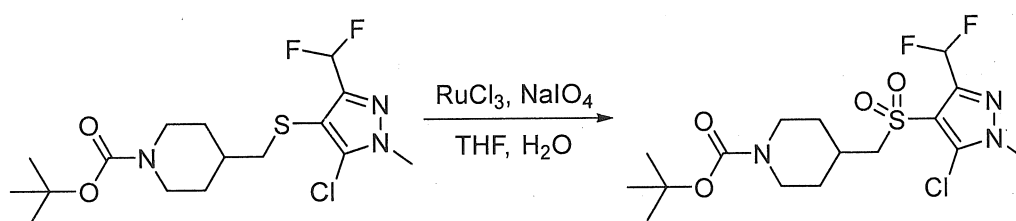
Hợp chất 20.3. tert-butyl 4-(((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((3-formyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **20.2**, 50g, 147,30mmol) trong diclometan (500mL) ở 0°C , bổ sung từng giọt DAST (95g, 589,37mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 30°C . Nhiệt độ được giảm xuống 0°C và hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng bão hòa NaHCO_3 (dung dịch). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x1000mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (500mL), làm khô trên khan Na_2SO_4 , lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/5 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (35g, 66%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,73 (s, 1H), 6,74 (t, $J = 53,9$ Hz, 1H), 4,07 – 3,95 (m, 2H), 3,87 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 2,66 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,58 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,81 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,07 (m, 2H) ppm.



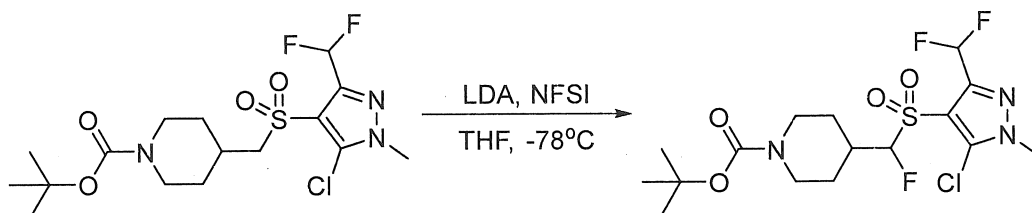
Hợp chất 20.4. tert-butyl 4-(((5-clo-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **20.3**, 30g, 83,00mmol) trong THF (400mL) ở -78°C , bổ sung từng giọt dung dịch chứa n-BuLi (50mL, 124,5mmol, 2,5M trong n-hexan). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút trước khi bổ sung từng giọt dung dịch chứa percloetan (23,6g, 99,72mmol) trong THF (30mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở -78°C trước khi dập tắt bằng cách bổ sung bão hòa NH_4Cl (dung dịch) (100mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x500mL), rửa bằng nước muối (300mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và sau đó cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (30g, thô) được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (t, $J = 53,8$ Hz, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 3,90 (t, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,71 – 2,56 (m, 4H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,45 (m, 10H), 1,19 – 1,04 (m, 2H) ppm.



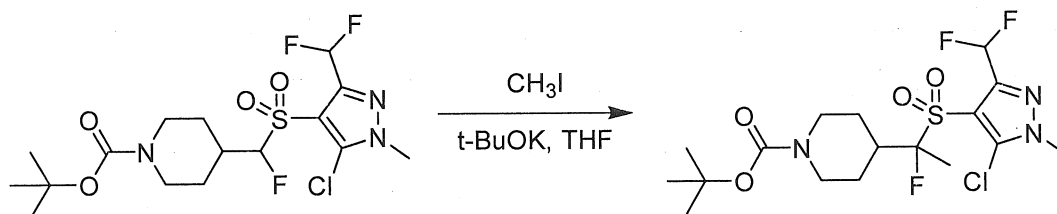
Hợp chất 20.5. tert-butyl 4-(((5-clo-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **20.5** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **14.2** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (28g, 86%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,03 (t, $J = 53,8$ Hz, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,10 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,36 – 1,18 (m, 3H) ppm.



Hợp chất 20.6. tert-butyl 4-(((5-clo-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat

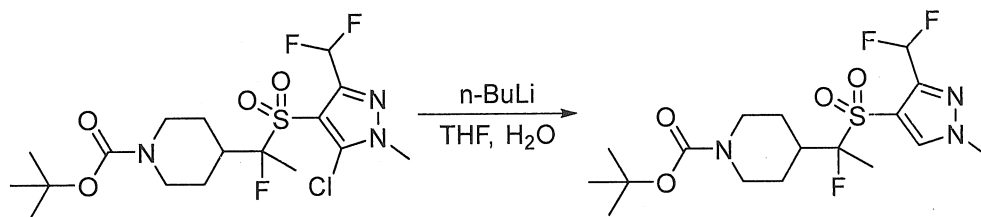
Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((5-clo-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **20.5**, 25g, 58,43mmol) trong THF (300mL) ở -78 °C, bổ sung từng giọt LDA (43mL, 87,64mmol, 2,0 M trong THF), sau đó bổ sung từng giọt dung dịch chứa NFSI (22g, 58,43mmol) trong THF (100mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở -78°C và sau đó dập tắt bằng cách bổ sung NH₄Cl(dung dịch) bão hòa (500mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3x500mL), rửa bằng nước muối (500mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/4 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (18g, 69%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 6,96 (t, J= 53,2 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,95 – 0,74 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 20.7. tert-butyl 4-(1-(((5-clo-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)piperidin-1-carboxylat

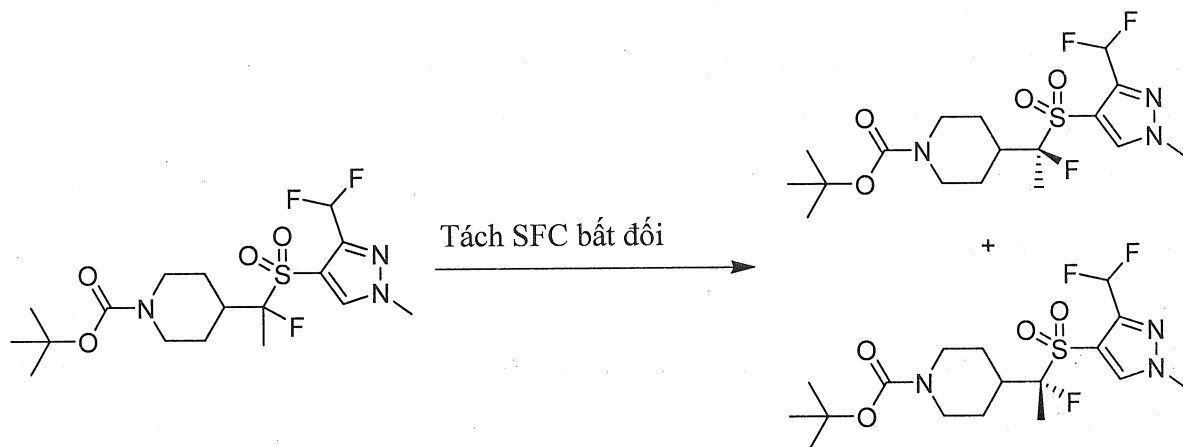
Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((5-clo-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)flometyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **20.6**, 15,6g, 34,99mmol) trong THF (250mL) ở -78°C, bổ sung từng giọt dung dịch chứa t-BuOK (70mL, 69,98mmol, 1,0 M trong THF). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút trước khi bổ sung từng giọt iodometan (7,4g, 52,14mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở -78°C trước khi dập tắt bằng cách bổ sung NH₄Cl bão hòa (dung dịch) (500mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x500mL), rửa bằng nước muối (300mL), làm khô

trên khan Na_2SO_4 , lọc và sau đó cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (15g, thô), được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.



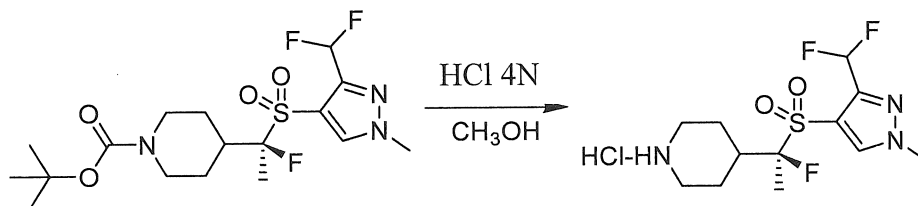
Hợp chất 20.8. tert-butyl 4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoromethyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(1-((5-clo-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoromethyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **20.7**, 25g, 54,36mmol) trong THF (400mL) ở -78°C , bổ sung từng giọt n-BuLi (28mL, 70,66mmol, 2,5 M trong hexan). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở -78°C trước khi dập tắt bằng cách bổ sung nước đá (200mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3x500mL), rửa bằng nước muối (300mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và sau đó cô. Cặn thu được được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC (Cột, C18 silica gel; pha động, $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}=20:80$ (thể tích/thể tích) tăng đến $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}=95:5$ (thể tích/thể tích) trong vòng 60 phút; Bộ cảm biến UV, UV 254 nm) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (15g, 65%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (s, 1H), 6,95 (t, $J = 53,3\text{Hz}$, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,79 – 2,59 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 22,2\text{ Hz}$, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,32 (m, 2H) ppm.



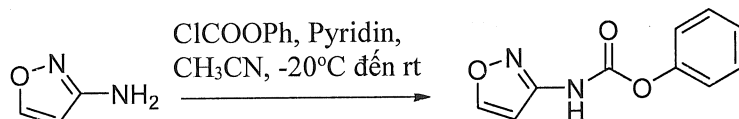
Hợp chất 20.8a. tert-butyl (R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoromethyl)piperidin-1-carboxylat và Hợp chất 20.8b. tert-butyl (S)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoromethyl)piperidin-1-carboxylat

Chất đồng phân đối ảnh của tert-butyl 4-(1-((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **20.8**, 63,6g) được tách bằng cách sử dụng Prep-SFC (Cột: Phenomenex Lux Xenluloza-4 (5*25cm, 5 μ m); Pha động A:CO₂:70, Pha động B: EtOH:30; Tốc độ dòng: 150mL/phút; 220 nm) để thu được RT₁ = 1,448 phút (hợp chất **20.8a**, 24,0g, 91%, [α] = -26,9 (C=0,37g/100mL, T=23,6°C, MeOH)) là chất rắn màu trắng và RT₂ = 1,744 phút (hợp chất **20.8b**, 24,0g, 91%, [α] = +23,4 (C=0,33g/100mL, T=24,6°C, MeOH)) là chất rắn màu trắng.



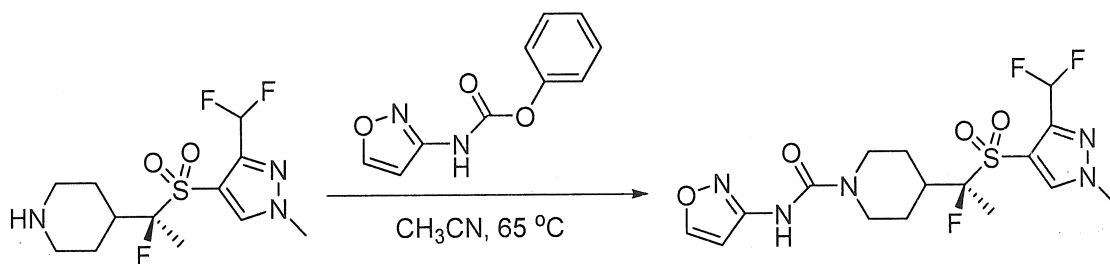
Hợp chất **20.9**. (R)-4-(1-((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)piperidin clohydric

Hợp chất **20.9** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **18.7** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (15,0g, 85%). LC-MS (ES, m/z): 326,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (s, 1H), 6,92 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,41 – 2,38 (m, 1H), 2,10 – 2,03 (m, 1H), 1,76 – 1,73 (m, 1H), 1,56 – 1,38 (m, 5H) ppm.



Hợp chất **20.10**. Phenyl isoxazol-3-ylcarbamate

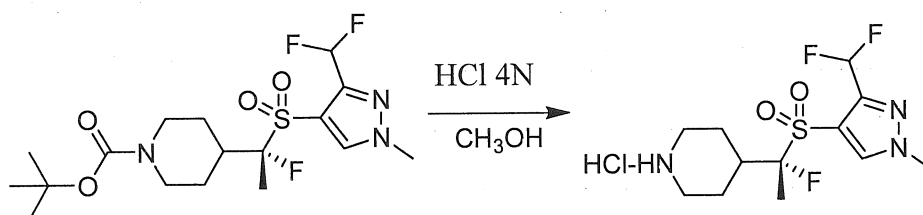
Vào dung dịch chứa 3-amino-isoxazol (25g, 0,297mmol) và pyridin (29,0mL, 0,356mmol) trong axetonitril (600mL), bổ sung từng giọt phenyl cloroformat (39,1mL, 0,312mmol) ở -20°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được để ấm dần đến nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô và cạn được bổ sung nước đá (500mL). Hỗn dịch được lọc và chất rắn được rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (58,76g, hiệu suất 97%).



Hợp chất 20. (R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit

Vào dung dịch chứa (R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoethyl)piperidin (hợp chất **20.9**, 20,0g, 61,46mmol) trong axetonitril (246mL, 0,5M), bổ sung 3-aminoisoxazol phenyl carbamat (13,18g, 64,54mmol) từng phần ở 65°C trong vòng 5 phút. Sau khi khuấy 65°C qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô và cạn được tinh chế bằng cột sắc ký silica gel (ISCO CombiFlash, 330g cột, CAT# 69-2203-330) bằng MeOH/DCM = 0% đến 2% (thể tích/thể tích) là dung môi rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (25,6g, hiệu suất 96%). LC-MS- (ES, m/z): 436,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,98 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,27 – 2,24 (m, 1H), 1,94 – 1,91 (m, 1H), 1,53 – 1,47 (m, 5H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -114,3 to -117,1 (m, 2F), -144,8 (s, 1F) ppm.

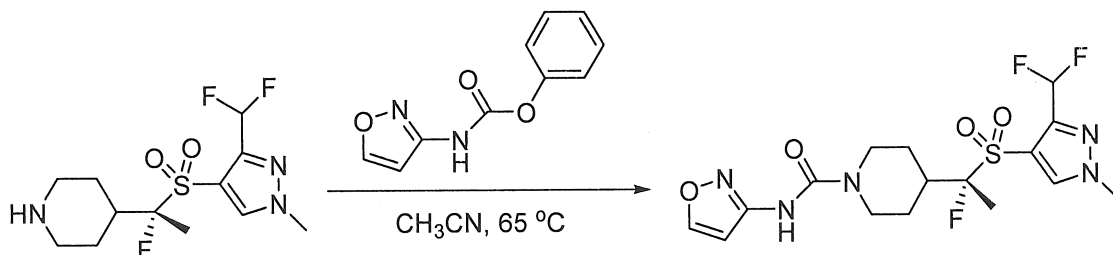
Ví dụ 21. Quy trình điều chế (S)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 21.1. (S)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoethyl)piperidin clohydric

Hợp chất **21.1** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **18.7** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (15,0g, 85%). LC-MS (ES, m/z): 326,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (s, 1H), 6,92 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,01

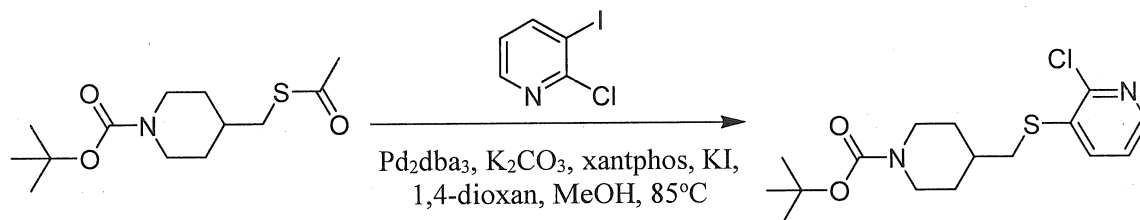
(s, 3H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,41 – 2,38 (m, 1H), 2,10 – 2,03 (m, 1H), 1,76 – 1,73 (m, 1H), 1,56 – 1,38 (m, 5H) ppm.



Hợp chất 21. (S)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit

Vào dung dịch chứa (S)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluethyl)piperidin (hợp chất **21.1**, 0,20g, 0,553mmol) trong axetonitril (2mL), bổ sung 3-aminoisoxazol phenyl carbamat (0,118g, 0,580mmol) sau đó là trimetylamin (0,167g, 1,65mmol). Sau khi khuấy ở 65°C qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô và căn được tinh chế bằng sắc ký lỏng áp lực cao pha đảo (0 - 90% CH₃CN trong H₂O (cả hai đều chứa TFA 0,1%)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,162g, 67%). LC-MS (ES, m/z): 436,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,99 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,27 – 2,24 (m, 1H), 1,94 – 1,91 (m, 1H), 1,53 – 1,47 (m, 5H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -114,3 to -117,1 (m, 2F), -144,8 (s, 1F) ppm.

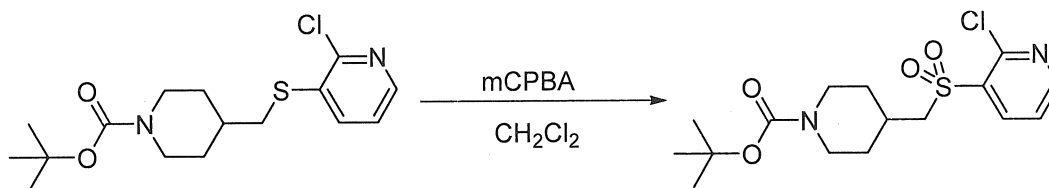
Ví dụ 22. Quy trình điều chế 4-(diflo(imidazo[1,2-a]pyridin-8-ylsulfonyl)metyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 22.1 tert-butyl 4-(((2-clopyridin-3-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat

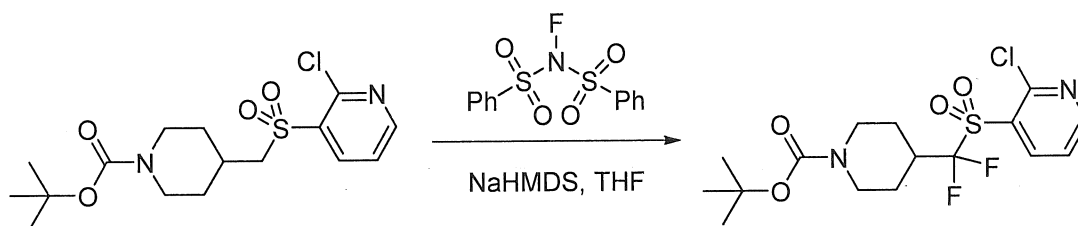
Hợp chất **22.1** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.2** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (1,99g, 55%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,16-8,18 (dd, J = 4,4, 1,6Hz, 1H), 7,827,85 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H), 7,39-7,42

(dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 3,92-3,95 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 2,99-3,00 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,79-1,82 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,10-1,14 (m, 2H) ppm.



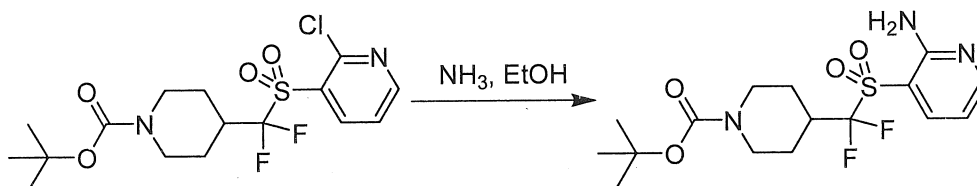
Hợp chất 22.2 tert-butyl 4-(((2-clopyridin-3-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **22.2** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.3** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,72g, 53%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,74-8,76 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,44-8,46 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,73-7,76 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 1H), 3,84-3,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,56-3,57 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,72-1,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,17-1,26 (m, 2H) ppm.



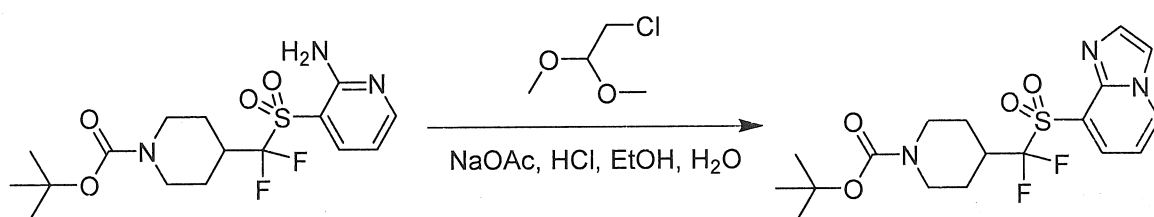
Hợp chất 22.3. tert-butyl 4-(((2-clopyridin-3-yl)sulfonyl)diflometyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **22.3** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.4** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,36g, 66%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70-8,71 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz, 1H), 8,41-8,43 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,51-7,54 (dd, $J = 7,6, 4,8, 4,8$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,74-2,77 (m, 3H), 2,06-2,09 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 1,60-1,64 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.



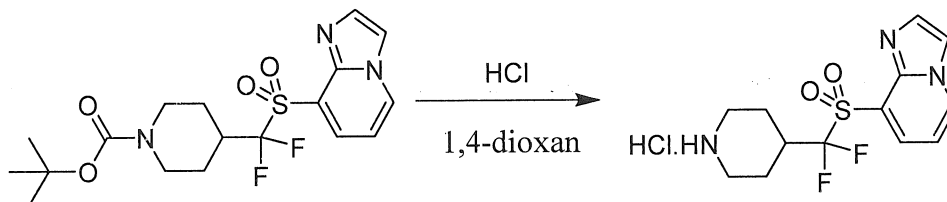
Hợp chất 22.4. tert-butyl 4-(((2-aminopyridin-3-yl)sulfonyl)diflometyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((2-clopyridin-3-yl)sulfonyl)diflometyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **22.3**, 0,360g, 0,88mmol) trong EtOH (2mL), bổ sung NH₃ bão hòa trong EtOH (10mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/1 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (0,100g, 29%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31-8,33 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,94-7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76-6,80 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,22-4,25 (d, J = 8,7Hz, 2H), 2,62-2,78(m, 3H), 2,04-2,08 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,61-1,66(m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.



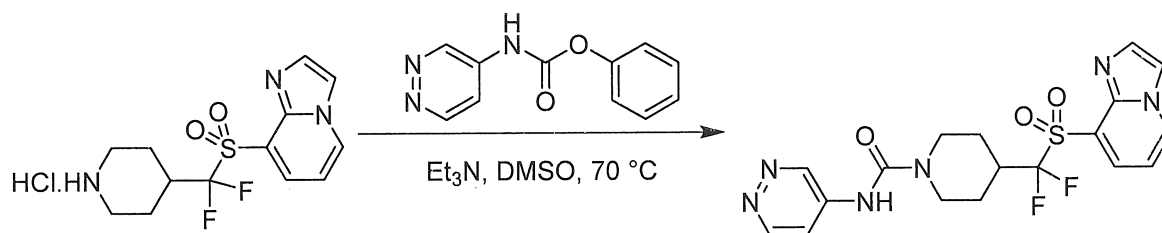
Hợp chất 22.5. tert-butyl 4-(diflo(imidazo[1,2-a]pyridin-8-ylsulfonyl)metyl)-piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((2-aminopyridin-3-yl)sulfonyl)diflometyl)-piperidin-1-carboxylat (hợp chất **22.4**, 0,100g, 0,26mmol) trong EtOH (1,2mL) và H₂O (1,4mL), bổ sung NaOAc (0,526g, 2,52 đương lượng), 2-clo-1,1-dimetoxyetan (0,59g, 0,47mmol), và 6N HCl (0,1mL). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 75°C. EtOH được loại bỏ trong điều kiện chân không và dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x5mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (2x5mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/1 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt (0,75g, 71%). LC-MS (ES, m/z): 316 [M+H]⁺.



Hợp chất 22.6. 8-((diflo(piperidin-4-yl)metyl)sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin clohydric

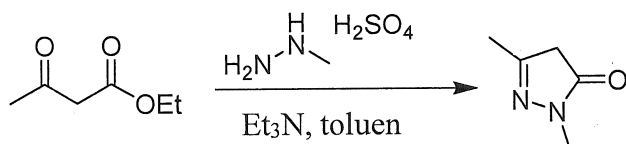
Hợp chất **22.6** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9.5** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,51g, thô). LC-MS (ES, m/z): 316 [M+H]⁺.



Hợp chất 22. 4-(difluor(imidazo[1,2-a]pyridin-8-ylsulfonyl)metyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

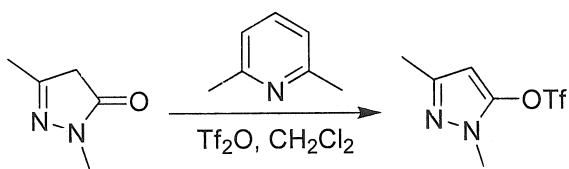
Hợp chất **22** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,33g, 47%). LC-MS (ES, m/z): 437 $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,25-9,26 (m, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,04-9,06 (dd, J = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 8,84-8,86 (dd, J = 6,0, 0,6 Hz, 1H), 8,22-8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03-8,05 (dd, J = 7,2, 0,9 Hz, 1H), 7,77-7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73-7,76 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 7,18-7,20 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,22-4,27 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 2,89-2,97 (t, J = 12,8 Hz, 3H), 2,08-2,10 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,48-1,54 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 23. Quy trình điều chế 4-(((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)diflometyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



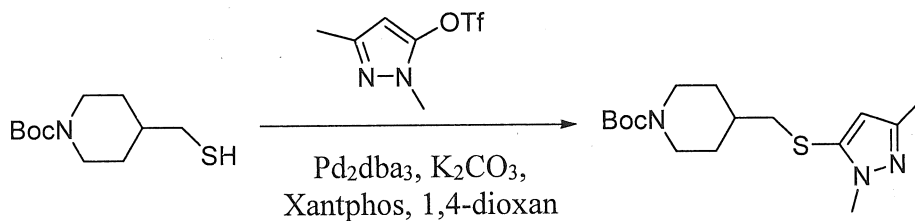
Hợp chất 23.1. 2,5-dimetyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on

Vào dung dịch chứa axit metylhydrazin sulfuric (5,47g, 37,95mmol) trong toluen (100mL) ở 0°C, bổ sung từng giọt trietylamin (30,7g, 303,39mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C trước khi etyl 3-oxobutanoat (5g, 38,42mmol) được bổ sung từng giọt vào sau đó bổ sung từng phần magie sulfat (9,12g, 2,00 đương lượng). Dung dịch thu được để cho phản ứng, đồng thời khuấy, trong thêm 2 ngày nữa ở nhiệt độ phòng. Chất rắn được loại riêng bằng cách lọc và dịch lọc được cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (CH_3OH 6% (thể tích/thể tích) trong CH_2Cl_2) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (8g, thô). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 2,10 (s, 3H) ppm.



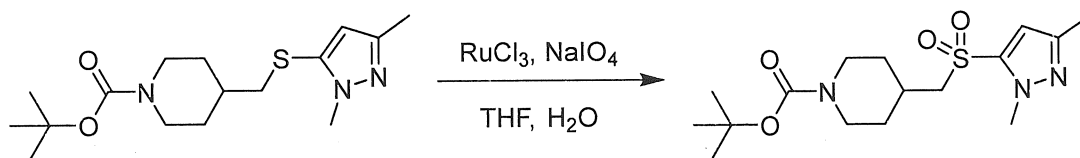
Hợp chất 23.2. 1,3-dimetyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl triflometansulfonat

Vào dung dịch chứa 2,5-dimetyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (hợp chất **23.1**, 2g, 17,84mmol) trong diclometan (20mL) ở 0°C, bổ sung từng giọt 2,6-dimetylpyridin (2,86g, 26,76mmol), sau đó bổ sung từng giọt triflic anhydrit (6,54g, 23,18mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó dập tắt bằng cách bổ sung H₂O (20mL). Dung dịch thu được được chiết bằng diclometan (2x25mL) và các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên MgSO₄ khan, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (9% (thể tích/thể tích) EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (0,750g, 17%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5,93 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) ppm.



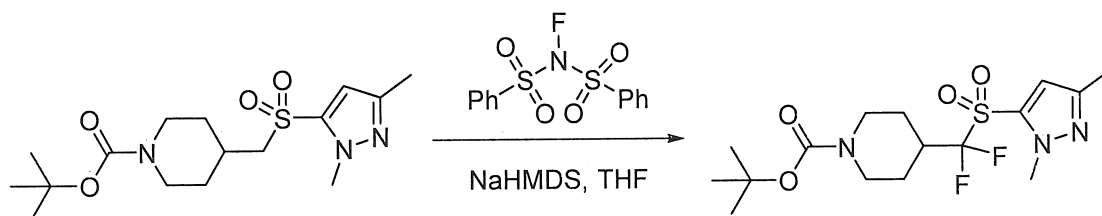
Hợp chất 23.3. tert-butyl 4-(((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)thio)metyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa 1,3-dimetyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl triflometansulfonat (hợp chất **23.2**, 1,9g, 7,78mmol) trong 1,4-dioxan (50mL), bổ sung tert-butyl 4-(mercaptometyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **1.3**, 1,8g, 7,78mmol), kali cacbonat (2,69g, 19,46mmol), Xantphos (0,450g, 0,78mmol), và Pd₂(dba)₃ (0,403g, 0,44mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 4 giờ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, chất rắn được loại riêng bằng cách lọc, và dịch lọc được cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (22% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (1,95g, 77%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,08 (s, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,71-2,63 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,82 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23-1,12 (m, 2H) ppm.



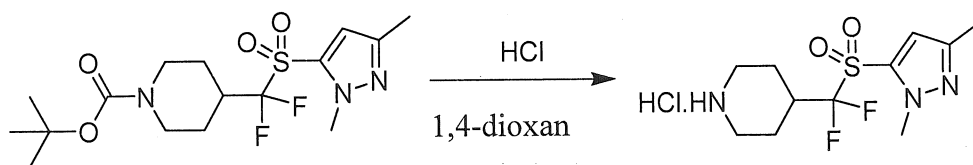
Hợp chất 23.4. tert-butyl 4-(((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)methyl) piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **23.4** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **14.2** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (1,60g, 7%). LC-MS (ES, m/z): 437 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,61 (s, 1H), 4,16-4,06 (m, 5H), 3,07 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,87 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H) ppm.



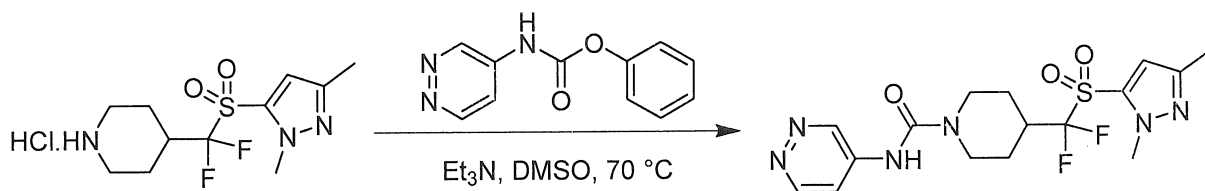
Hợp chất 23.5. tert-butyl 4-(((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)difluoromethyl) piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **23.5** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.4** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,66g, thô), được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,77 (s, 1H), 4,22-4,27 (d, J = 13,2 Hz, 3H), 4,06 (s, 3H), 2,67-2,79 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,03-2,07 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 23.6. 4-(((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)difluoromethyl) piperidin clohydric

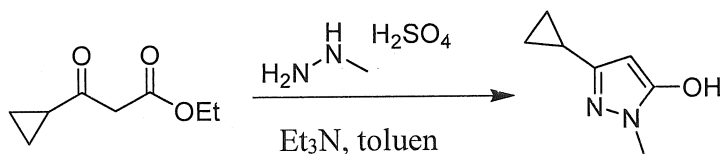
Hợp chất **23.6** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9.5** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,51g, thô). LC-MS (ES, m/z): 294 [M+H]⁺.



Hợp chất 23. 4-(((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

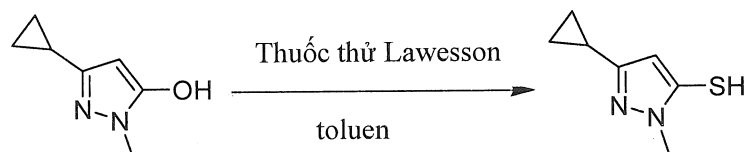
Hợp chất **23** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,33g, 47%). LC-MS (ES, m/z): 415 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,27-9,23 (m, 2H), 8,88 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,24 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,02-2,88 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 24. Quy trình điều chế 4-(((3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Hợp chất 24.1. 3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-ol

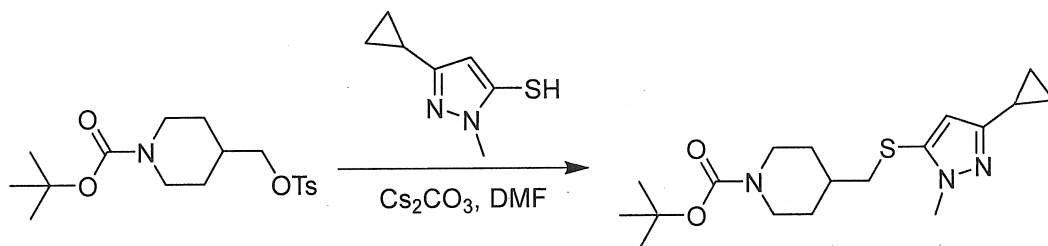
Hợp chất **24.1** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **23.1** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (1,60g, 45%). LC-MS (ES, m/z): 139 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,61(s, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,62-1,73 (m, 1H), 0,72-0,81 (m, 2H), 0,53-0,67 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 24.2. 3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-thiol

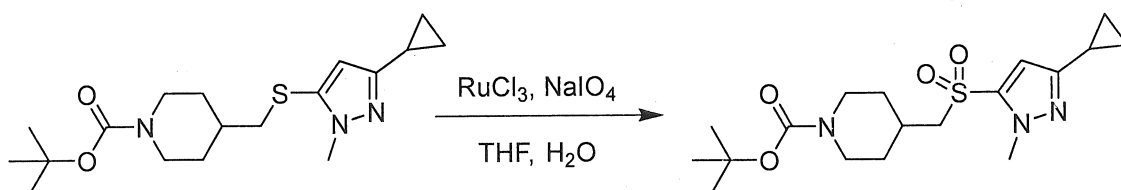
Vào dung dịch chứa 3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-ol (1,6g, 11,58mmol) trong toluen (30mL), bổ sung thuốc thử Lawesson (4,68g, 11,58mmol). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 60°C, để mát đến nhiệt độ phòng và sau đó cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (cloroform/metanol = 20/1 (thể

tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (1,1g, 62%). LC-MS (ES, m/z): 155 [M+H]⁺.



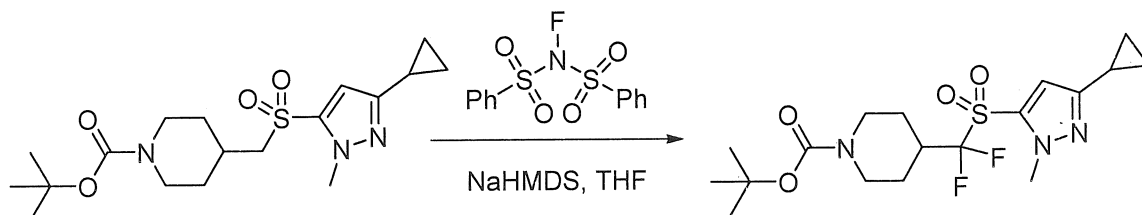
Hợp chất 24.3. tert-butyl 4-(((3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)thio)metyl)-piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa 3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-thiol (hợp chất **24.2**, 1,1g, 7,13mmol) trong DMF (20mL), bổ sung tert-butyl 4-((tosyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **1.1**, 2,63g, 7,12mmol), và Cs₂CO₃ (4,6g, 14,12mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng, và sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung H₂O (100mL) và chiết với EtOAc (3x30mL). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (1,5g, 60%). LC-MS (ES, m/z): 352 [M+H]⁺.



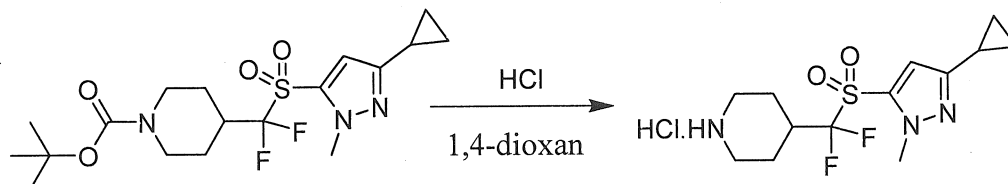
Hợp chất 24.4. tert-butyl 4-(((3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **24.4** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **14.2** để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (1,60g, 7%). LC-MS (ES, m/z): 406 [M+Na]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,66 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,83-3,87 (d, J=18,6Hz, 2H), 3,40-3,42 (d, J=6,3Hz, 2H), 2,74 (s, 1H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,72-1,75 (d, J=11,1Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,15-1,25 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 2H), 0,65-0,70 (m, 2H) ppm.



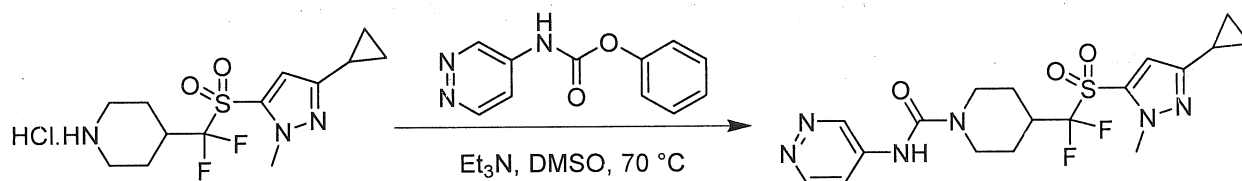
Hợp chất 24.5. tert-butyl 4-(((3-cyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)diflometyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất **24.5** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.4** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,70g, 64%). LC-MS (ES, m/z): 406 [M-CH₃+H]⁺.



Hợp chất 24.6. 4-(((3-cyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)diflometyl)-piperidin clohydric

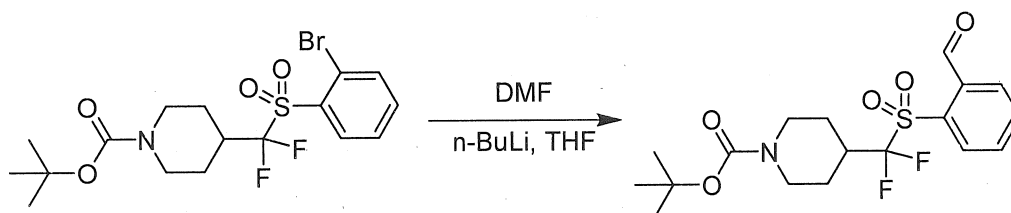
Hợp chất **24.6** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9.5** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu đỏ (0,40g, thô). LC-MS (ES, m/z): 320 [M+H]⁺.



Hợp chất 24. 4-(((3-cyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)diflometyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

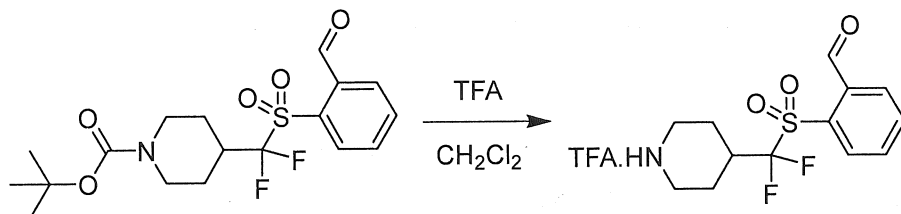
Hợp chất **24** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,33g, 47%). LC-MS (ES, m/z): 441 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,13-9,14 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,88-8,90 (d, J = 6,3Hz, 1H), 8,63(s, 1H), 8,02-8,05 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,39-4,43 (d, J = 13,5Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,92-3,00 (m, 2H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,12-2,16(d, J = 2,4Hz, 2H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 2H), 0,99 (m, 2H), 0,98 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 25. Quy trình điều chế 4-(diflo((2-(hydroxymetyl)phenyl)sulfonyl)metyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



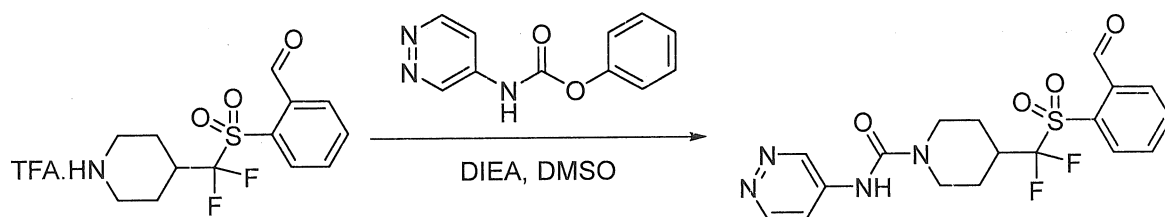
Hợp chất 25.1. tert-butyl 4-(diflo((2-formylphenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[[2-bromobenzen)sulfonyl]diflometyl]piperidin-1-carboxylat (600mg, 1,32mmol) trong THF (15mL) ở -78°C , bổ sung từng giọt n-BuLi (0,52mL, 2,5M trong n-hexan, 2,64mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở -78°C trước khi bổ sung DMF (0,300g, 4,10mmol). Dung dịch thu được để cho phản ứng, đồng thời khuấy, trong thêm 5 phút nữa trong khi duy trì nhiệt độ ở -78°C . Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung NH_4Cl (bão hòa) (2mL). Dung dịch thu được chiết bằng EtOAc (3x100mL) và các lớp hữu cơ gộp lại và làm khô trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện chân không để thu được sản phẩm mong muốn (0,600g, thô) là chất dầu màu vàng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ES, m/z): 425,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Hợp chất 25.2. 2-((difluoro(1-(2,2,2-trifluoroacetyl)-1H-piperidin-4-yl)methyl)sulfonyl)benzaldehyt

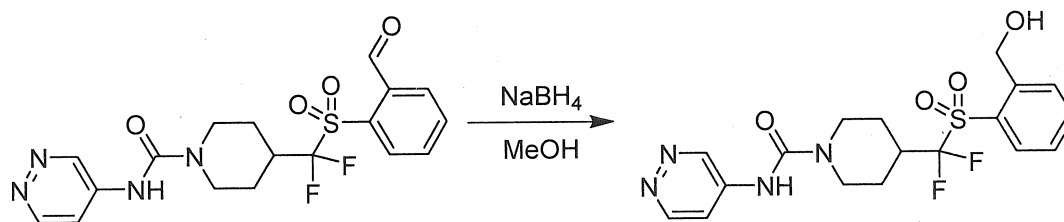
Hợp chất **25.2** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.5** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,40g, thô) được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ES, m/z): 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Hợp chất 25.3. 4-(difluoro((2-formylphenyl)sulfonyl)metyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamidit

Hợp chất **25.2** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,150g, 27%). LC-MS (ES, m/z): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,57 (s, 1H), 9,33 – 9,15 (m, 2H), 8,87

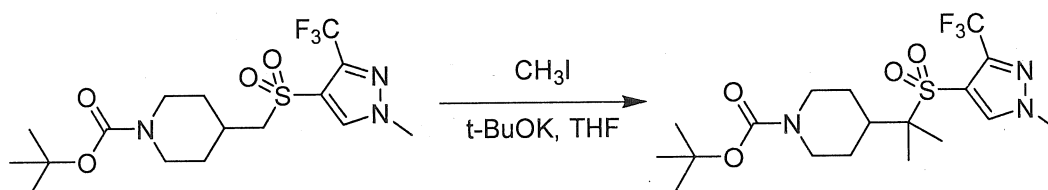
(m, 1H), 8,17 – 7,88 (m, 4H), 7,81 – 7,69 (m, 1H), 4,24 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,00 (d, $J = 19,3$ Hz, 2H), 1,54 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 25. 4-(difluoro((2-(hydroxymetyl)phenyl)sulfonyl)metyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

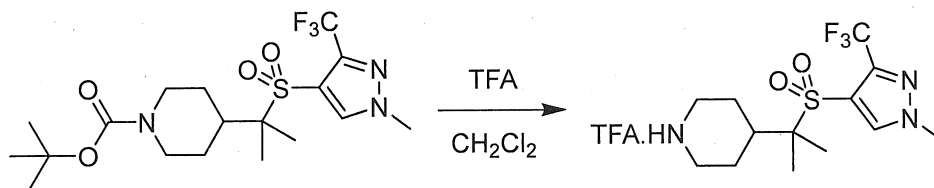
Vào dung dịch chứa 4-(difluoro((2-formylphenyl)sulfonyl)metyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit (hợp chất **25.3**, 0,150g, 0,35mmol) trong metanol (10,0g, 312,09mmol) ở 0°C, bổ sung NaBH₄ (0,017g, 0,45mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung NH₄Cl(bão hòa) (20mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x50mL) và các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng Prep-HPLC (Cột: X Bridge C18, 19*250 mm, 10 um; Pha động A: Nước/NH₄HCO₃ 10mM, Pha động B: ACN; Tốc độ dòng: 30mL/phút; Gradient: 15-60%B trong 6 phút; 254nm) để thu được sản phẩm mong muốn (0,0356g, 24%) là chất rắn màu trắng. LC-MS (ES, m/z): 427 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9,22-9,26 (m, 2H), 8,87-8,89 (m, 1H), 7,89-7,99 (m, 3H), 7,73-7,75 (m, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 5,56-5,58 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,90-4,92 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,22-4,25 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 3H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 2H) ppm.

Ví dụ 26. N-(isoxazol-3-yl)-4-(2-((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamit



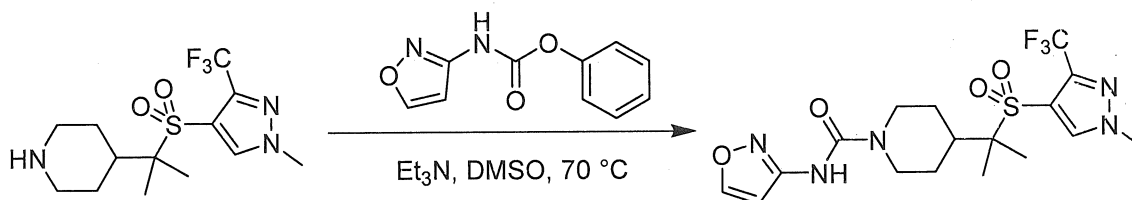
Hợp chất 26.1. tert-butyl 4-(2-((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **16.3**, 1,0g, 2,43mmol) trong THF (20mL) ở -78°C , bổ sung từng giọt dung dịch t-BuOK (1N trong THF, 7,2mL, 7,29mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 20 phút ở -78°C trước khi bổ sung từng giọt dung dịch MeI (858mg, 6,07mmol) trong THF (2mL). Dung dịch thu được được để cho phản ứng, đồng thời khuấy, thêm trong 1 giờ trong khi duy trì nhiệt độ ở -60°C trong bồn nitơ lỏng. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung NH_4Cl (bão hòa) (50mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x100mL), rửa bằng nước muối (2x100mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng Flash-Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Cột, C18 silica gel; pha động, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=20:80$ (thể tích/thể tích) tăng đến $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=95:5$ (thể tích/thể tích) trong vòng 35 phút; Bộ cảm biến UV, UV 254 nm) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,150g, 14%). LC-MS (ES, m/z): 462,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Hợp chất 26.2. 4-(2-((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin

Hợp chất **26.2** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4.5** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,25g, thô) được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ES, m/z): 340,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

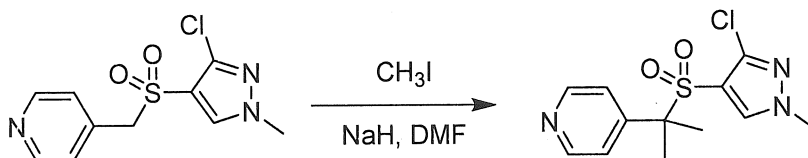


Hợp chất 26. N-(isoxazol-3-yl)-4-(2-((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamit

Hợp chất **26** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,024g, 13%). LC-MS (ES, m/z): 448,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,21

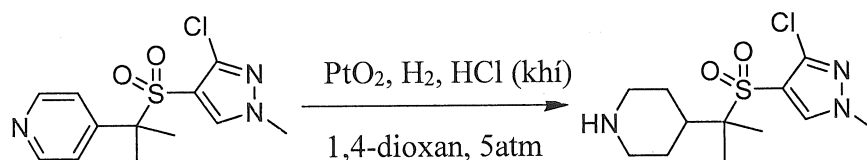
(d, $J=13,8\text{Hz}$, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,22-2,03 (m, 3H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,27 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 27. Quy trình điều chế 4-(2-((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit



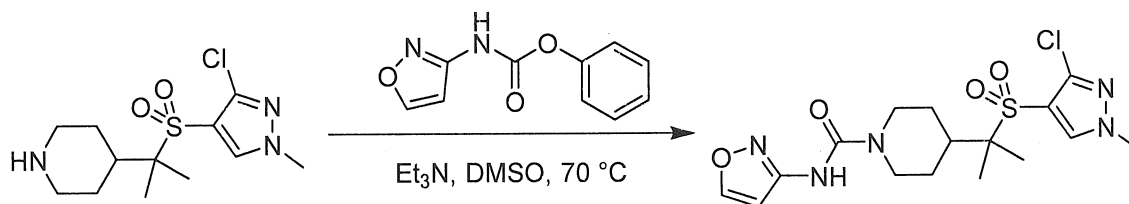
Hợp chất 27.1. 4-(2-((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)pyridin

Vào dung dịch chứa 4-[(3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-sulfonyl)metyl]pyridin (680mg, 2,50mmol) trong DMF (10mL) ở 0°C , bổ sung natri hydrit (200mg, 8,33mmol), sau đó là MeI (713mg, 5,00mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở 0°C trong bồn đá/muối. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (20mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x20mL), rửa bằng nước muối (3x20mL), làm khô trên magie sulfat khan, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (diclometan/metanol (20:1)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,650g, 87%). LC-MS (ES, m/z): 299,9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,60 – 8,53 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,73 (s, 6H) ppm.



Hợp chất 27.2. 4-(2-((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin

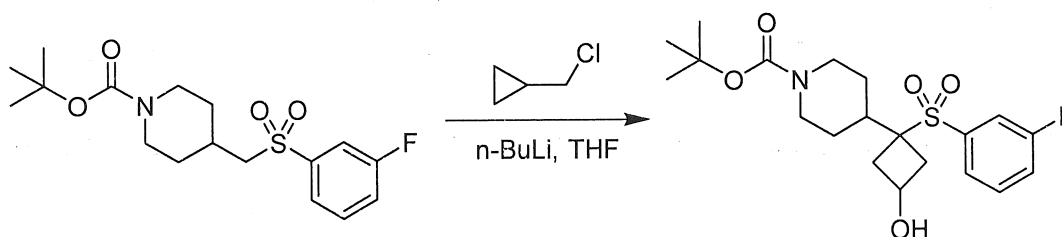
Vào dung dịch chứa 4-(2-((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)pyridin (hợp chất 27.1, 0,200g, 0,67mmol) trong HCl 4N trong 1,4-dioxan (3mL), bổ sung PtO_2 (0,80g, 0,27mmol). Sau đó, $\text{H}_{2(g)}$ được đưa vào trong hỗn hợp và duy trì áp suất 5 atm trong khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 35°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và lọc. Dịch lọc được cô và cặn thu được được tinh chế bằng Prep-HPLC (Cột: XBridge Prep C18 OBD Cột, 5 μm , 19*150m; Pha động A: H_2O (10mmol/L NH_4HCO_3), Pha động B: ACN; Tốc độ dòng: 20mL/phút; Gradient: 20% B đến 40% B trong 8 phút; Bộ cảm biến UV, UV 254nm) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,20g, 10%). LC-MS (ES, m/z): 306,0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.



Hợp chất 27. 4-(2-((3-clo-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit

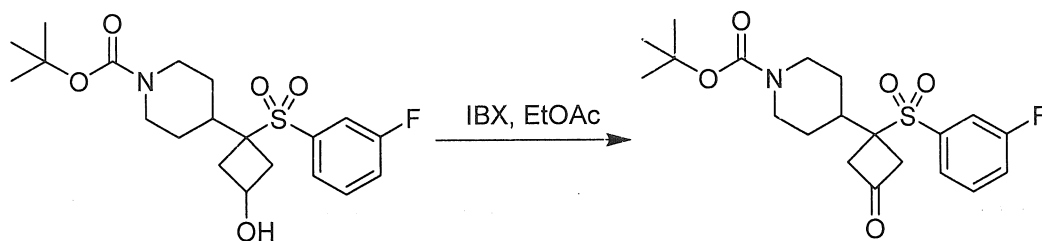
Hợp chất 27 được điều chế theo cách tương tự như hợp chất 9 để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,038g, 16%). LC-MS (ES, m/z): 416,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,45 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 1,55 – 1,39 (m, 2H), 1,33 (s, 6H) ppm.

Ví dụ 28. Quy trình điều chế 4-(3,3-diflo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)xyclobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



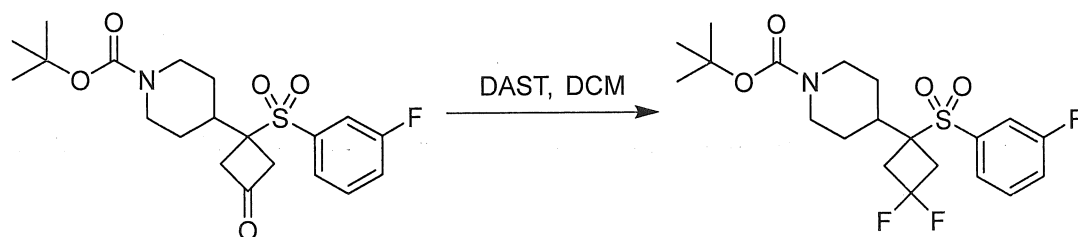
Hợp chất 28.1. tert-butyl 4-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)-3-hydroxyxyclobutyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(((3-flophenyl)sulfonyl)metyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất 5.3, 2,0g, 5,60mmol) trong THF (100mL) ở 10°C, bổ sung từng giọt n-BuLi (2,5M, 6,7mL, 16,8mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 30 phút ở -10°C trước khi bổ sung từng giọt 2-(clometyl)oxiran (1,04g, 11,24mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm trong khi để ấm đến nhiệt độ phòng, và sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung nước (30mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (2x50mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Cột, C18 silica gel; Pha động A: Nước với NH₄HCO₃ 10mmol, Pha động B: ACN; Tốc độ dòng: 50mL/phút; Gradient: 0% B đến 100% B trong 40 phút; Bộ cảm biến UV, UV 254 nm) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (1,1g, 47%). LC-MS (ES, m/z): 414,1 [M+H]⁺.



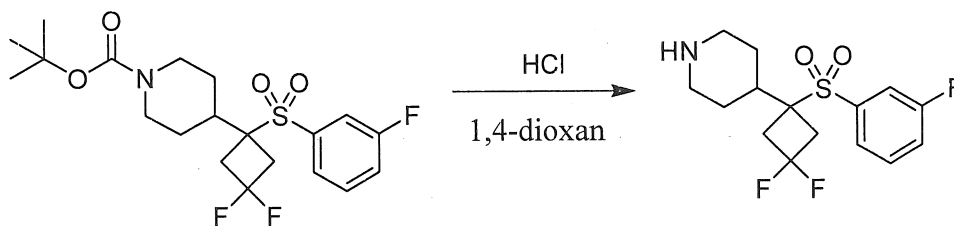
Hợp chất 28.2. tert-butyl 4-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)-3-oxocyclobutyl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)-3-hydroxycyclobutyl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **28.1**, 1,1g, 2,66mmol) trong EtOAc (40mL), bổ sung IBX (1,49g, 5,32mmol). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 75°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và chất rắn được loại riêng bằng cách lọc. Dịch lọc được rửa bằng nước muối (2x30mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất dầu màu vàng (1,0g, thô), được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ES, m/z): 397,0 [M-CH₃+H]⁺.



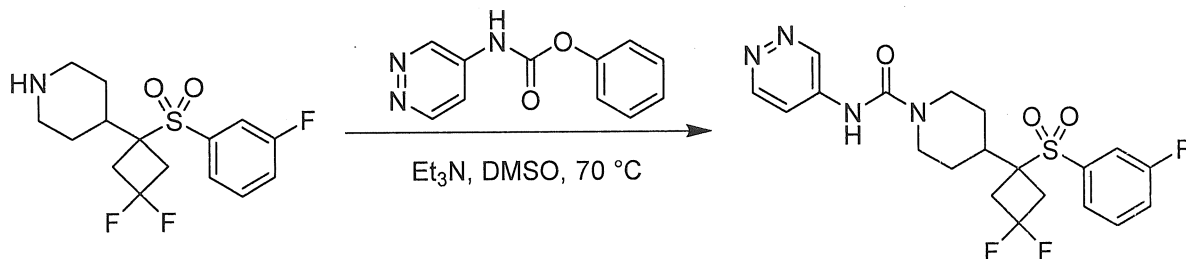
Hợp chất 28.3. tert-butyl 4-(3,3-difluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)cyclobutyl)-piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)-3-oxocyclobutyl)piperidin-1-carboxylat (0,300g, 0,73mmol) trong diclometan (10mL), bổ sung DAST (1,17g, 7,26mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (10mL), và độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến giá trị 7 bằng cách bổ sung natri bicacbonat. Dung dịch thu được được chiết bằng DCM (2x20mL), làm khô trên magie sulfat khan, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat = 1/1 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,150g, 47%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,72-7,86 (m, 4H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 4H), 3,08-3,15 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,18-1,20 (m, 2H) ppm.



Hợp chất 28.4. 4-(3,3-difluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)cyclobutyl)piperidin

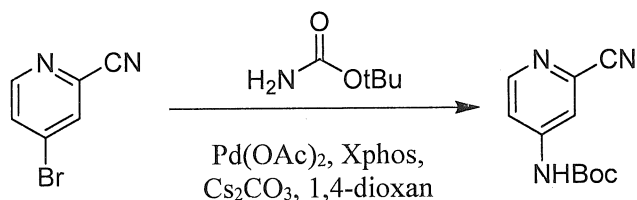
Hợp chất **28.4** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9.5** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu đỏ (0,140g, thô). LC-MS (ES, m/z): 334 [M+H]⁺.



Hợp chất 28. 4-(3,3-difluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)cyclobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

Hợp chất **28** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,027g, 14%). LC-MS (ES, m/z): 455 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,18 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,83 (dd, J₁ = 0,9 Hz, J₂ = 6,0 Hz, 1H), 7,84-7,66 (m, 4H), 7,57-7,54 (m, 1H), 4,22 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 3H), 1,47-1,42 (m, 2H) ppm.

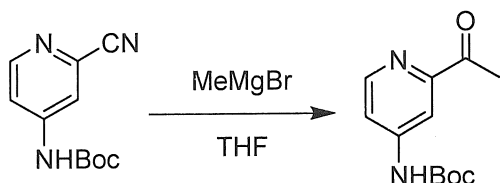
Ví dụ 29. Quy trình điều chế 4-((S)-1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluorethyl)-N-(2-((S)-1-hydroxyethyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Ví dụ 29.1. tert-butyl (2-xyanopyridin-4-yl)carbamit

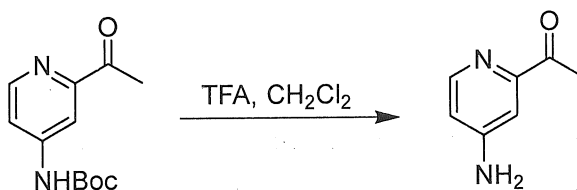
Vào dung dịch chứa 4-bromopyridin-2-cacbonitril (20g, 109,29mmol) trong 1,4-dioxan (300mL), bổ sung Pd(OAc)₂ (2,98g, 13,27mmol), XPhos (18,9g, 39,34), Cs₂CO₃ (50,3g, 154,38mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở 100°C. Phản

ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và chất rắn được loại riêng bằng cách lọc. Dịch lọc được cô và cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/3 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (23g, 95%). LC-MS (ES, m/z): 220 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 1,54 (s, 9H) ppm.



Ví dụ 29.2. tert-butyl (2-axetylpyridin-4-yl)carbamát

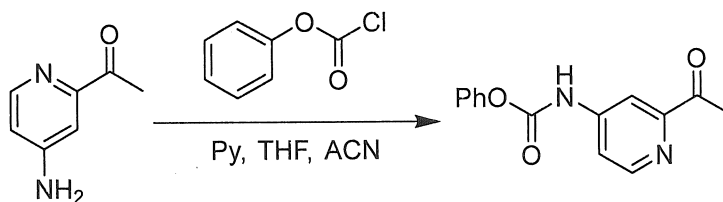
Vào dung dịch chứa tert-butyl (2-xyanopyridin-4-yl)carbamát (hợp chất **29.1**, 23,0g, 104,91mmol) trong THF (200mL) ở 0°C, bổ sung dung dịch chứa MeMgBr (1M trong THF, 125,4mmol, 125,4mL) từng giọt. Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ và sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung nước đá (1000mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x500mL) và các lớp hữu cơ gộp lại, rửa bằng nước muối (2x200mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô. Cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/4 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (21g, 85%). LC-MS (ES, m/z): 237 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,51 (s, 9H) ppm.



Ví dụ 29.3. 1-(4-aminopyridin-2-yl)etan-1-on

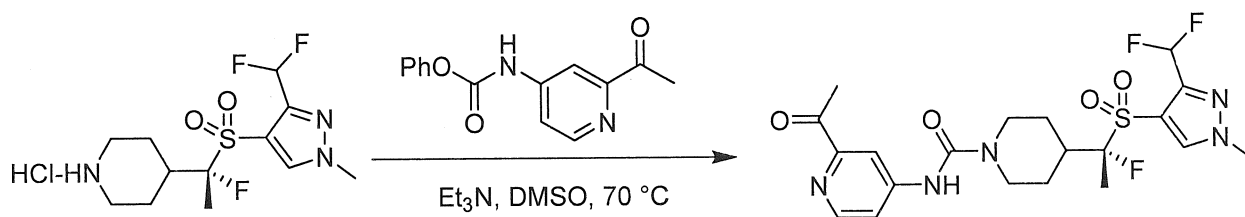
Vào dung dịch chứa tert-butyl N-(2-axetylpyridin-4-yl)carbamát (hợp chất **29.2**, 2,3g, 9,73mmol) trong diclometan (5mL), bổ sung axit trifloaxetic (15g, 132,70mmol). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và sau đó cô. Sản phẩm thô được kết tủa từ ete, và chất rắn được gom lại bằng cách lọc để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (2,0g, 82%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-

d6): δ 13,33 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 6,8, 2,4$ Hz, 1H), 2,46 (m, 3H) ppm.



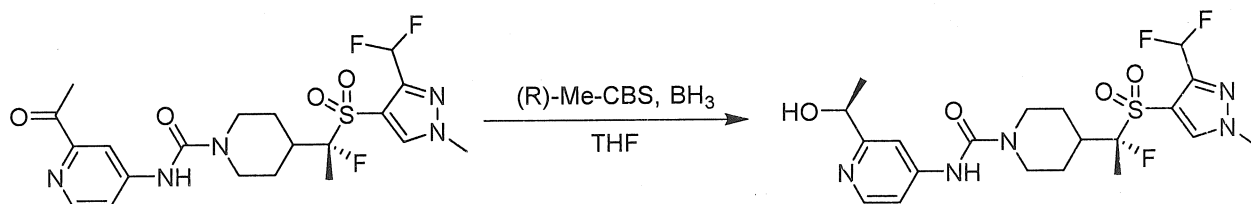
Ví dụ 29.4. Phenyl (2-axetylpyridin-4-yl)carbamat

Vào dung dịch chứa 1-(4-aminopyridin-2-yl)etan-1-on (hợp chất **29.3**, 5g, 36,72mmol) trong ACN/THF (1:1 (thể tích/thể tích), 50mL) và pyridin (4,74g, 59,92mmol) ở 0°C, bổ sung từng giọt phenyl cloroformat (4,68g, 29,89mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được cô trong điều kiện chân không và rửa bằng ete (2x30mL) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (9g, thô), được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ES, m/z): 257 $[M+H]^+$.



Ví dụ 29.5. (S)-N-(2-Axetylpyridin-4-yl)-4-(1-((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)piperidin-1-carboxamit

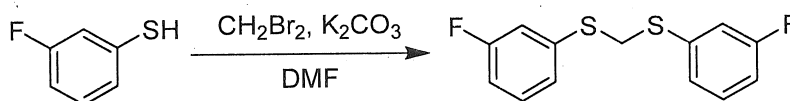
Hợp chất **29.5** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,28g, 37%), LC-MS (ES, m/z): 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,15 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 5,7, 2,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 53,0$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,99 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,69 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,53 (d, $J = 22,8$ Hz, 3H), 1,42 – 1,30 (m, 2H) ppm.



Ví dụ 29. 4-((S)-1-((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(2-((S)-1-hydroxyetyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

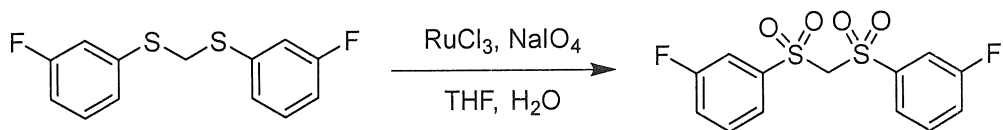
Vào dung dịch chứa 4-((S)-1-((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(2-((S)-1-hydroxyetyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit (hợp chất **29.5**, 0,120g, 0,25mmol) trong THF (2mL) ở 0°C, bổ sung từng giọt (R)-Me-CBS (0,074mL, 0,75mmol), sau đó bổ sung từng giọt BH₃-THF (0,37mL, 0,375mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở 0°C trong bồn nước/đá và sau đó dập tắt bằng cách bổ sung metanol (2mL). Hỗn hợp phản ứng được cô và cặn thu được được tinh chế bằng Prep-HPLC ((IntelFlash-1): Cột, C18 silica gel; pha động, CH₃ CN:H₂O=5:95 tăng đến CH₃ CN:H₂O=95:5 trong vòng 30 phút; Bộ cảm biến UV, UV 254 nm) để thu được sản phẩm mong muốn là raxemat. Raxemat (50mg) được tinh chế bằng Prep-SFC ((Prep SFC100): Cột, CHIRALPAK-AD-H-SL002, 20*250mm; Pha động A: CO₂:50, Pha động B: IPA:50; Tốc độ dòng: 40mL/phút; 220 nm; RT1 = 4,68 phút; RT2 = 5,98 phút) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,029, 24%). LC-MS (ES, m/z): 490,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,00 – 2,80 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,18 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,65 – 1,36 (m, 8H) ppm.

Ví dụ 30. Quy trình điều chế 4-flo-4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



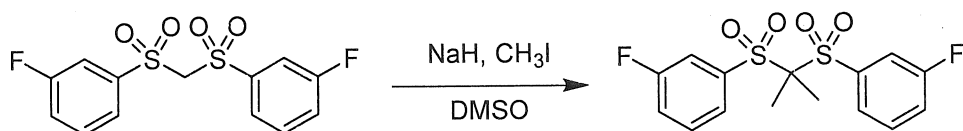
Ví dụ 30.1. Bis((3-flophenyl)thio)metan

Vào dung dịch chứa 3-flobenzen-1-thiol (2g, 15.60mmol) và kali cacbonat (3,23g, 23,37mmol) trong DMF (10mL), bổ sung CH₂Br₂ (1,5g, 8,58mmol). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm ở 70°C, làm mát đến nhiệt độ phòng và sau đó cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/10 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn (2,1g, 50%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,30-7,40 (m, 4H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 2H), 4,82 (s, 2H) ppm.



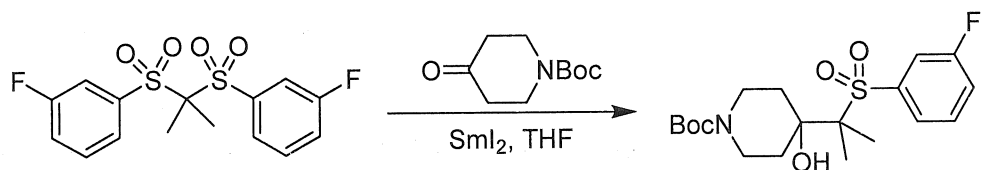
Ví dụ 30.2. Bis((3-flophenyl)sulfonyl)metan

Vào dung dịch chứa bis((3-flophenyl)sulfonyl)metan (hợp chất **30.1**, 0,200g, 0,75mmol) trong THF/H₂O (1:1 (thể tích/thể tích), 10mL), bổ sung NaIO₄ (1,6g, 7,5mmol) và RuCl₃ (0,15g, 0,075mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó dập tắt bằng cách bổ sung nước (20mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x20mL), rửa bằng nước muối (3x20mL), làm khô trên magie sulfat khan, lọc và cô để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (0,180g, 73%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,63-7,76 (m, 8H), 6,13 (s, 2H) ppm.



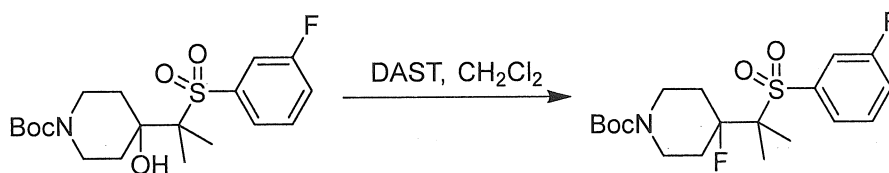
Ví dụ 30.3. 3,3'-(Propan-2,2-diyldisulfonyl)bis(flobenzen)

Vào dung dịch chứa bis((3-flophenyl)sulfonyl)metan (hợp chất **30.2**, 2,0g, 6,02mmol) trong DMSO (15mL), bổ sung natri hydrit (0,600g, 15,00mmol), sau đó bổ sung MeI (2,55g, 17,96mmol) trong 30 phút. Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó dập tắt bằng cách bổ sung nước (80mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x30mL), rửa bằng nước muối (2x30mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/1 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (1,8g, 83%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,72-7,88 (m, 8H), 1,65 (s, 6H) ppm.



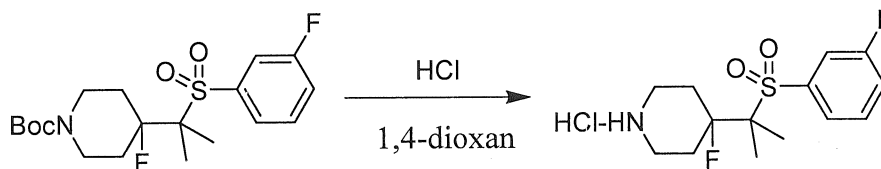
Ví dụ 30.4. tert-butyl 4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa 3,3'-(propan-2,2-diyldisulfonyl)bis(flobenzen) (hợp chất **30.3**, 1,0g, 2,77mmol) và tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (1,6g, 8,03mmol) trong THF (5mL), bổ sung SmI₂ (83mL, 8,31mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó dập tắt bằng cách bổ sung NH₄Cl bão hòa (400mL) và nước (10mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (3x150mL), rửa bằng nước muối (2x100mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô. Cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (EtOAc/ete dầu mỏ = 1/3 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,830g, 75%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,57-7,70 (m, 4H), 4,97 (m, 1H), 3,77-3,79 (d, J=10,8, 2H), 2,95-2,97 (m, 2H), 1,76-1,97 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,22 (s, 6H) ppm.



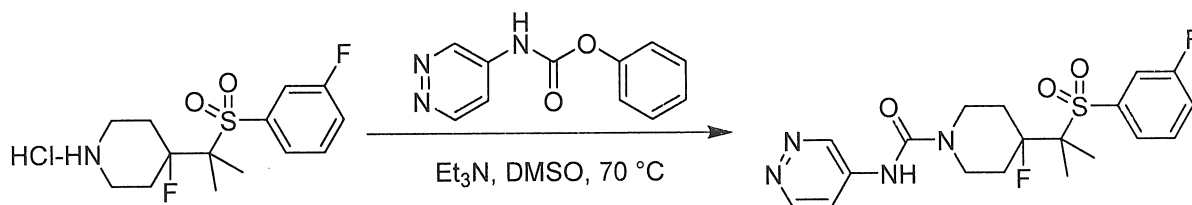
Ví dụ 30.5. tert-butyl 4-fluoro-4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxylat

Vào dung dịch chứa tert-butyl 4-fluoro-4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxylat (hợp chất **30.4**, 0,040g, 0,10mmol) trong DCM (3mL) ở -30°C, bổ sung DAST (0,024g, 0,15mmol). Dung dịch thu được được khuấy qua đêm trong khi để ấm đến 0°C. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (10mL), chiết với EtOAc (3x10mL), rửa bằng nước muối (2x10mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ = 1/3 (thể tích/thể tích)) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,025g). LC-MS (ES, m/z): 389 [M-CH₃+H]⁺.



Ví dụ 30.6. 4-fluoro-4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin clohydric

Hợp chất **30.6** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **9.5** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,350g, thô) được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC-MS (ES, m/z): 304 [M+H]⁺.



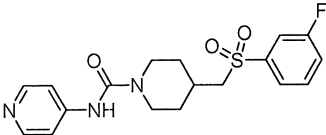
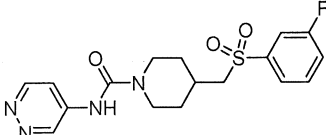
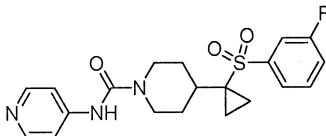
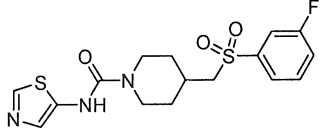
Ví dụ 30. 4-flo-4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

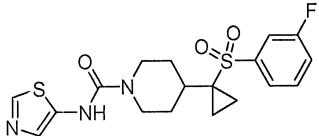
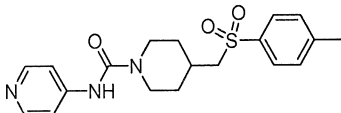
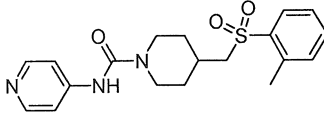
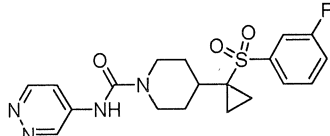
Hợp chất **30** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **4** để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng (0,070g, 14%). LC-MS (ES, m/z): 425 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,26-9,28 (m, 2H), 8,87-8,89 (d, J=6,0Hz, 1H), 7,62-7,77 (m, 5H), 4,10-4,15 (d, J=14,8Hz, 2H), 2,96-3,32 (m, 2H), 2,22-2,52 (m, 2H), 1,359 (s, 6H) ppm.

Các hợp chất trong Bảng được điều chế theo các ví dụ như mô tả trên.

Bảng 1. Hợp chất đại diện theo sáng chế và dữ liệu phân tích

Cấu trúc	Tên	Số thứ tự của hợp chất	Ví dụ số	Khối lượng thực nghiệm (M+H) ⁺	¹ H NMR
	4-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	31	2	392	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 9,10 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,76 - 7,72 (m, 3H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,53 - 7,52 (m, 2H), 4,19 - 4,18 (m, 2H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,28 - 2,24 (m, 1H), 1,84 - 1,80 (m, 1H), 1,65 - 1,62 (m, 1H), 1,40 - 1,32 (m, 2H), 1,10 (d, J = 7,2Hz, 3H) ppm
	4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	32	7	406	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8,98 (s, 1H), 8,31 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,78 - 7,65 (m, 4H), 7,50 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,22 - 4,18

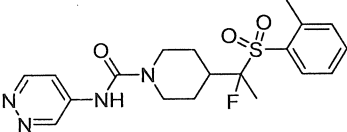
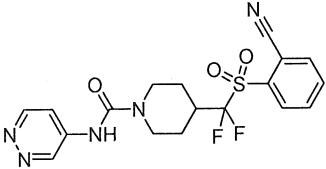
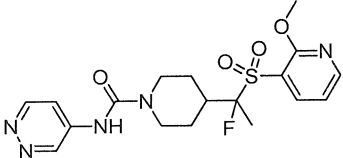
	yl)piperidin-1-carboxamit				(m, 2H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 3H), 1,38 - 1,35 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) ppm
	4-(((3-flophenyl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	33	5	378	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8,87 (s, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 2H), 7,80 - 7,72 (m, 3H), 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 2H), 4,04 - 4,00 (m, 2H), 3,43 - 3,42 (m, 2H), 2,88 - 2,82 (m, 2H), 2,10 - 2,06 (m, 1H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 1,29 - 1,24 (m, 2H) ppm
	4-(((3-flophenyl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	34	5	379	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 9,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,86 - 8,85 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 4H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 4,04 - 4,01 (m, 2H), 3,43 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,08 - 2,04 (m, 1H), 1,82 - 1,79 (m, 2H), 1,31 - 1,22 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)xylopropyl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	35	5	404	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ 8,83 - 8,29 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 4H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,74 - 1,70 (m, 2H), 1,61 - 1,56 (m, 3H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,00 - 0,95 (m, 2H) ppm
	4-(((3-flophenyl)sulfonyl)methyl)-N-(thiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamit	36	5	384	¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,44 (s, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,97 - 2,94 (m, 2H), 2,26 - 2,20 (m,

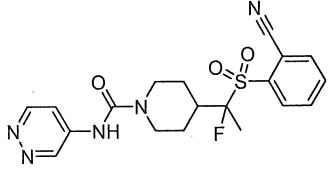
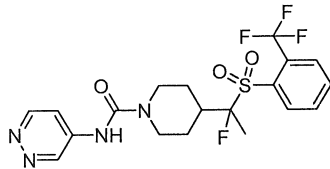
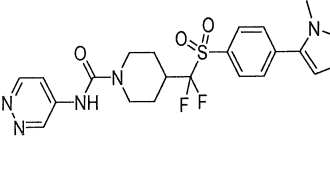
					1H), 1,98 - 1,95 (m, 2H), 1,40 - 1,37 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)xylopropyl)-N-(thiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	37	5	410	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8,14 (s, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 4H), 7,42 - 7,40 (m, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,62 - 1,35 (m, 4H), 1,00 - 0,93 (m, 2H), 0,89 - 0,85 (m, 2H) ppm
	N-(pyridin-4-yl)-4-(tosylmethyl)piperidin-1-carboxamid	38	2	374	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,86 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 4H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,52 - 2,49 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,78 - 1,75 (m, 2H), 1,23 (m, 2H) ppm
	N-(pyridin-4-yl)-4-(o-tolylsulfonylmethyl)piperidin-1-carboxamid	39	5	374	1H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ 8,86 (s, 1H), 8,28 - 8,26 (m, 2H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 4H), 4,05 - 4,00 (m, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 2,85 - 2,82 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,79 - 1,75 (m, 2H), 1,32 - 1,25 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-flophenyl)sulfonyl)xylopropyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	40	5	405	1H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 9,23 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 5H), 4,08 - 4,05 (m, 2H), 2,74 - 2,68 (m, 2H), 2,08 - 2,05 (m, 1H), 1,48 - 1,41 (m, 4H), 1,10 - 1,08 (m, 2H), 1,05 - 1,01 (m, 2H) ppm

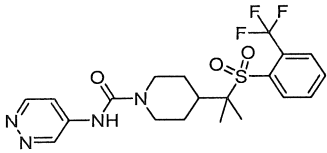
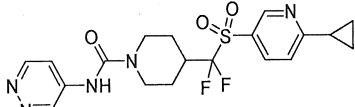
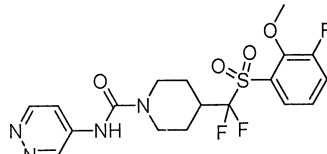
	4-(((2-methoxyphenyl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	41	5	390	¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,29 - 8,27 (m, 2H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 2H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 4,11 - 4,10 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,43 - 3,41 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,16 - 2,13 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)cyclobutyl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	42	5	418	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 10,21 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,79 - 7,65 (m, 4H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,29 - 2,22 (m, 2H), 1,91 - 1,88 (m, 3H), 1,77 - 1,362 (m, 2H), 1,45 - 1,39 (m, 2H) ppm
	4-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)cyclobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	43	5	419	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 9,27 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 5H), 4,20 - 4,17 (m, 2H), 2,75 - 2,69 (m, 2H), 2,63 - 2,60 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 2H), 1,88 - 1,85 (m, 3H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,66 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro(3-fluorophenyl)sulfonyl)methyl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	44	5	421	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,97 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,76-7,89 (m, 4H), 4,21 (d, J=13,3 Hz, 2H), 2,78-3,15 (m, 3H), 1,94-2,11 (m, 2H), 1,40-1,65 (m, 2H) ppm
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-	45	6	417	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,29 (s, 1H), 8,55 (s, 1 H), 7,73 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 7,56 - 7,67 (m, 2 H), 7,44 (td,

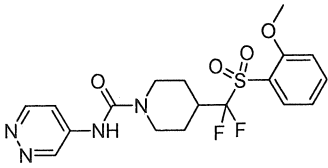
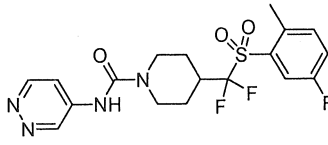
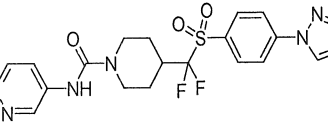
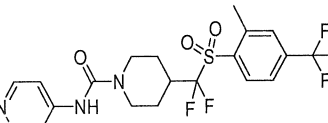
	yl)piperidin-1-carboxamit				J=8,22, 1,96 Hz, 1 H), 4,24 - 4,44 (m, 2 H), 2,96 - 3,13 (m, 2 H), 2,55 - 2,84 (m, 3H), 2,35 (d, J=13,30 Hz, 1 H), 1,99 (d, J=12,13 Hz, 1 H), 1,43 - 1,59 (m, 3H) ppm
	4-(difluoro(4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)methyl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamit	46	5	422	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,22 Hz, 2H), 8,05 (d, J=8,22 Hz, 2H), 4,31 (d, J=13,69 Hz, 2H), 3,03 - 3,15 (m, 2H), 2,86 - 3,03 (m, 1H), 2,18 (d, J=13,30 Hz, 2H), 1,68 (qd, J=12,78, 4,30 Hz, 2H) ppm
	4-(((4-cyanophenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	47	5	472	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN): δ 9,19 - 9,22 (m, 1 H) 8,84 - 8,88 (m, 1 H) 8,12 - 8,17 (m, 2 H) 8,05 - 8,09 (m, 2 H) 7,77 (dd, J=5,87, 2,74 Hz, 1 H) 7,69 (br, s., 1 H) 4,21 - 4,28 (m, 2 H) 2,94 - 3,03 (m, 2 H) 2,79 - 2,92 (m, 1 H) 2,08 - 2,14 (m, 2 H) 1,60 - 1,71 (m, 2 H) ppm
	4-(difluoro(4-(trifluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	48	5	481	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN): δ 9,18 - 9,21 (m, 1 H) 8,84 - 8,88 (m, 1 H) 8,10 (d, J=9,00 Hz, 2 H) 7,78 (dd, J=5,87, 2,74 Hz, 1 H) 7,68 (br, s., 1 H) 7,61 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 4,20 - 4,28 (m, 2 H) 2,94 - 3,03 (m, 2 H) 2,79 - 2,93 (m, 1 H) 2,09 - 2,13 (m, 2 H) 1,59 - 1,71 (m, 2 H) ppm
	4-(difluoro(3-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-	49	5	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,21 - 9,26 (m, 1H), 8,83 - 8,89 (m, 1H), 8,27 (d, J=7,83 Hz, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 2H), 7,96 (t, J=8,22

	yl)piperidin-1-carboxamit				Hz, 1H), 7,87 (dd, J=6,26, 2,74 Hz, 1H), 4,33 (d, J=13,69 Hz, 2H), 2,88 - 3,10 (m, 3H), 2,17 (d, J=12,13 Hz, 2H), 1,69 (qd, J=12,72, 4,11 Hz, 2H) ppm
	4-((difluoro((6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	50	4	412	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,27 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,10 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 8,91 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,36 (dd, J=7,04, 2,74 Hz, 1 H) 8,23 (dd, J=8,61, 2,35 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 4,31 - 4,39 (m, 2 H) 3,06 - 3,15 (m, 2 H) 2,92 - 3,03 (m, 1 H) 2,69 (s, 3 H) 2,16 - 2,24 (m, 2 H) 1,65 - 1,79 (m, 2 H) ppm
	4-(2-((4-cyano-2-methylphenyl)sulfonyl)propyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	51	4	428	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,46 (s, 1 H), 9,56 (d, J=2,35 Hz, 1H), 8,77 (d, J=7,04 Hz, 1H), 8,65 (dd, J=6,85, 2,54 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,22 Hz, 1H), 7,63 - 7,75 (m, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 4,43 (d, J=13,30 Hz, 2H), 3,07 - 3,24 (m, 1H), 2,86 - 3,09 (m, 3H), 2,54 (d, J=3,13 Hz, 1H), 2,13 (d, J=12,91 Hz, 1H), 1,74 (d, J=12,91 Hz, 1H), 1,43 - 1,63 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,43 Hz, 3H), 1,15 (d, J=7,04 Hz, 3H) ppm
	4-(((4-cyano-2-methylphenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	52	3	436	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,46 (s, 1H), 9,58 (d, J=2,74 Hz, 1H), 8,81 (d, J=6,65 Hz, 1H), 8,69 (dd, J=6,85, 2,54 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,22 Hz, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 2H), 4,51 (d,

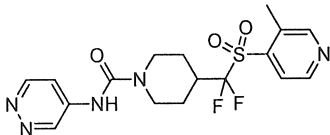
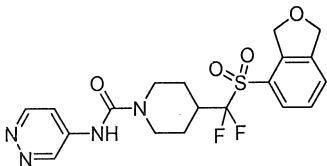
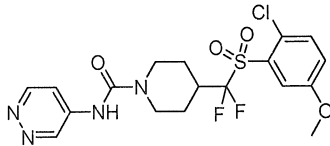
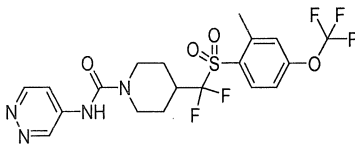
					J=13,69 Hz, 2H), 3,02 (t, J=12,91 Hz, 2H), 2,85 (t, J=13,11 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,21 (d, J=12,13 Hz, 2H), 1,72 (qd, J=12,78, 3,91 Hz, 2H) ppm
	4-(1-fluoro-1-(4-methylphenyl)sulfonyl)ethyl-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	53	6	407	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,20 (dd, J=0,9, 2,7Hz, 1H), 8,83 (dd, J=0,9, 3,0Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,83 (dd, J=3,0, 6,0Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 4,38-4,22 (m, 2H), 2,92 (t, J=12,9Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,62-2,45 (m, 1H), 2,25 (d, J=13,5Hz, 1H), 1,88 (d, J=12,6Hz, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,50 (d, J=22,5Hz, 3H) ppm
	4-(((2-cyanophenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	54	2,3	422	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,20 (br,s, 1H), 9,29 (d, J=2,4Hz, 1H), 9,13 (d, J=6,4Hz, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 8,28-8,20 (m, 1H), 8,16-8,08 (m, 3H), 4,25 (d, J=13,6Hz, 2H), 3,15-2,98 (m, 3H), 2,08 (d, J=12,0Hz, 2H), 1,66-1,50 (m, 2H) ppm
	4-(1-fluoro-1-((2-methoxyphenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	55	9	424	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,27 (s, 1H), 9,10 (d, J=6,8Hz, 1H), 8,51 (dd, J=1,8, 5,0Hz, 1H), 8,36 (dd, J=2,8, 7,2Hz, 1H), 8,25 (dd, J=1,6, 7,6Hz, 1H), 7,22 (dd, J=5,0, 7,8Hz, 1H), 4,42-4,28 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,02 (t, J=12,6Hz, 2H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,32 (d, J=13,2Hz, 1H), 1,93 (d, J=13,2Hz, 1H), 1,70-

					1,48 (m, 2H), 1,63 (d, J=23,2Hz, 3H) ppm
	4-(1-((2-cyanoethyl)sulfonyl)-1-fluoroethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	56	6	418	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,26 (br, s, 1H), 9,31 (d, J=2,4Hz, 1H), 9,20-9,10 (m, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 8,22-8,12 (m, 2H), 8,10-8,02 (m, 2H), 4,28 (d, J=13,2Hz, 2H), 3,00 (q, J=11,2Hz, 2H), 2,67-2,49 (m, 1H), 2,15 (d, J=12,4Hz, 1H), 1,80 (d, J=12,4Hz, 1H), 1,59 (d, J=23,2Hz, 3H), 1,57-1,43 (m, 2H) ppm
	4-(1-fluoro-1-((2-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	57	2,6	461	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,22-9,18 (m, 1H), 8,83 (dd, J=0,9, 6,0Hz, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,85-7,81 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 2H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 1H), 2,20 (d, J=12,9Hz, 1H), 1,88 (d, J=13,2Hz, 1H), 1,56 (d, J=22,5Hz, 3H), 1,60-1,43 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro(4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	58	5	477	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9,27 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,92 (d, J=6Hz, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 8,05 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,69 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,56 (d, J=1,8Hz, 1H), 6,44 (d, J=1,8Hz, 1H), 4,42 (d, J=14,4Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,02 (t, J=12Hz, 2H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,37 (br, s, 1H),

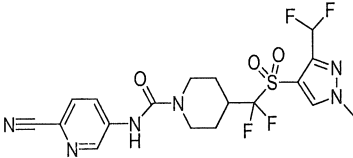
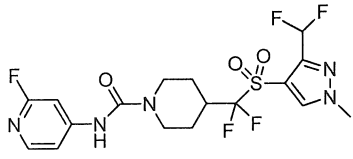
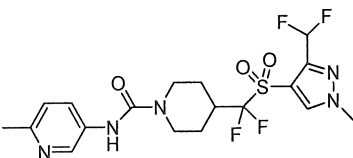
					2,26 (d, J=12Hz, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H) ppm
	N-(pyridazin-4-yl)-4-(2-((2-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamide	59	7	457	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,23 (d, J=2,1Hz, 1H), 8,84 (d, J=6,0Hz, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 4,30 (d, J=13,5Hz, 2H), 2,95 (t, J=12,6Hz, 2H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,10 (d, J=12,9Hz, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,30 (s, 6H) ppm
	4-(((6-cyclopropylpyridin-3-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	60	4	438	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,16 (br, s, 1H), 9,28 (d, J=2,1Hz, 1H), 9,12 (d, J=6,3Hz, 1H), 8,87 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,20 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 7,72 (d, J=8,7Hz, 1H), 4,25 (d, J=13,5Hz, 2H), 3,12-2,85 (m, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,05 (d, J=12,6Hz, 2H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,20-1,07 (m, 4H) ppm
	4-(difluoro((3-fluoro-2-methoxyphenyl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	61	4	445	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,29 (d, J=2,4Hz, 1H), 9,09 (d, J=7,2Hz, 1H), 8,33 (dd, J=2,8, 6,8Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 4,36 (d, J=14Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,10 (t, J=12,4Hz, 2H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,21 (d, J=12,8Hz, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H) ppm

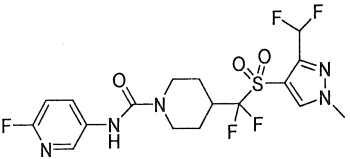
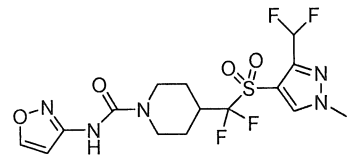
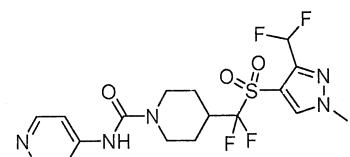
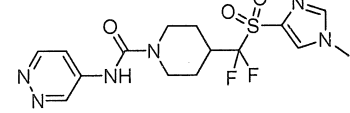
	4-(difluoromethyl)-N-(4-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamido)-2-methoxyphenylsulfonamide	62	2,3	427	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,26 (dd, J=0,9, 2,7Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (dd, J=0,9, 6Hz, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,75 (dd, J=2,7, 6,0Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,25 (t, J=7,5Hz, 1H), 4,25 (d, J=13,2Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,05-2,70 (m, 3H), 2,03 (d, J=12,0Hz, 2H), 1,57-1,40 (m, 2H) ppm
	4-(difluoromethyl)-N-(4-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamido)-2-methyl-5-fluorophenylsulfonamide	63	4	429	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,00 (br, s, 1 H) 9,26 (d, J=2,74 Hz, 1 H) 9,07 (d, J=6,65 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J=6,65, 2,74 Hz, 1 H) 7,60 - 7,73 (m, 3 H) 4,19 - 4,28 (m, 2 H) 2,89 - 3,08 (m, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 1,99 - 2,08 (m, 2 H) 1,47 - 1,60 (m, 2 H) ppm
	4-(((4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamido	64	5	464	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,56 (s, 1H), 9,25 (d, J=13,2Hz, 2H), 8,88 (d, J=6,0Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,8Hz, 2H), 8,18 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,75 (dd, J=2,4, 6,0Hz, 1H), 4,26 (d, J=12,8Hz, 2H), 3,05-2,85 (m, 3H), 2,05 (d, J=11,2Hz, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H),
	4-(difluoromethyl)-N-(4-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamido)-2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenylsulfonamide	65	4	479	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,20 (br, s, 1H), 9,29 (d, J=1,8Hz, 1H), 9,13 (d, J=6,0Hz, 1H), 8,17 (d, J=8,4Hz, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,4Hz, 1H), 4,27 (d, J=13,2Hz, 2H), 3,15-2,90 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,05 (d,

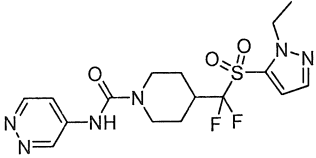
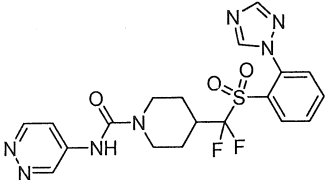
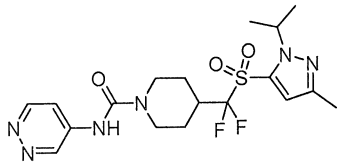
					J=11,7Hz, 2H), 1,68-1,48 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro((1-methyl-1H-indazol-4-yl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	66	4	451	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J=6,0Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,69 (dd, J=7,2, 8,4Hz, 1H), 4,33 (d, J=13,6Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,10-2,85 (m, 3H), 2,20 (d, J=11,6Hz, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H) ppm
	4-(((6-(azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	67	4	453	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,26 (d, J=2,4Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (d, J=5,7Hz, 1H), 8,43 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,85-7,72 (m, 2H), 6,47 (d, J=8,7Hz, 1H), 4,25 (d, J=13,8Hz, 2H), 4,14 (t, J=7,7Hz, 4H), 3,00-2,70 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,00 (d, J=12,9Hz, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro((5-fluoro-2-methoxyphenyl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	68	4	445	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,26 (dd, J=0,9, 2,7Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,88 (dd, J=0,9, 6,0Hz, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,64 (dd, J=3,3, 7,8Hz, 1H), 7,44 (dd, J=3,9, 9,3Hz, 1H), 4,25 (d, J=13,5Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,05-2,70 (m, 3H), 2,00 (d, J=12,0Hz, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro((3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	69	4	483	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,20 (dd, J=0,9, 2,7Hz, 1H), 8,83 (dd, J=0,9, 6,0Hz, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,98 (d, J=8,4Hz, 2H),

	yl)piperidin-1-carboxamit				7,84 (dd, J=2,9, 6,2Hz, 1H), 4,30 (d, J=13,5Hz, 2H), 3,10-2,80 (m, 3H), 2,13 (d, J=12,6Hz, 2H), 1,66 (qd, J=4,0, 8,9Hz, 2H) ppm
	4-(difluoro((3-methylpyridin-4-yl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	70	4	412	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,20 (dd, J=0,9, 2,7Hz, 1H), 8,83 (dd, J=0,9, 6,0Hz, 1H), 8,78-8,70 (m, 2H), 7,88-7,80 (m, 2H), 4,30 (d, J=13,8Hz, 2H), 3,10-2,80 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,13 (d, J=12,3Hz, 2H), 1,75-1,57 (m, 2H) ppm
	4-(((1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	71	4	439	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,10 (br, s, 1H), 9,29 (d, J=2,4Hz, 1H), 9,10 (d, J=6,8Hz, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,89 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,71 (t, J=8,0Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,25 (d, J=13,2Hz, 2H), 3,10-2,88 (m, 3H), 2,05 (d, J=17,2Hz, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H) ppm
	4-(((2-chloro-5-methoxyphenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	72	4	461	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9,23 (dd, J=1,0, 3,0Hz, 1H), 8,86 (dd, J=0,8, 6,0Hz, 1H), 7,87 (dd, J=2,8, 6,0Hz, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 3,35 (dd, J=2,8, 8,8Hz, 1H), 4,32 (d, J=14,0Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,08-2,85 (m, 3H), 2,16 (d, J=12,8Hz, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H) ppm
	4-(difluoro((2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	73	3	495	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,50 (s, 1H), 9,61 (d, J=2,35 Hz, 1H), 8,79 (d, J=7,04 Hz, 1H), 8,70 (dd, J=6,85, 2,54 Hz,

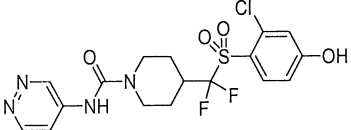
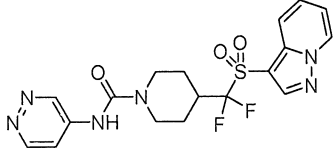
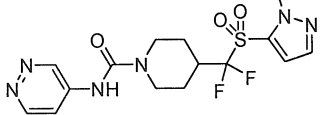
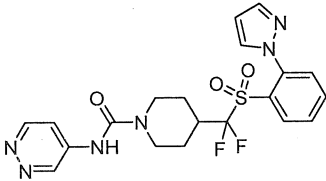
	yl)piperidin-1-carboxamit				1H), 8,04 (d, J=9,00 Hz, 1H), 7,15 - 7,28 (m, 2H), 4,51 (d, J=12,52 Hz, 2H), 3,01 (t, J=11,54 Hz, 2H), 2,77 - 2,92 (m, 1H), 2,67 - 2,76 (m, 3H), 2,22 (d, J=12,52 Hz, 2H), 1,64 - 1,82 (m, 2H) ppm
	4-(((2-clo-5-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl)difluorometyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	74	4	515	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,44 (br,s, 1H), 8,06 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,19 (br, s, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 1H), 3,53 (d, J=21,2Hz, 2H), 2,32-2,08 (m, 3H), 1,36 (d, J=15,2Hz, 2H), 0,98-0,75 (m, 2H) ppm
	4-(((2-clo-3-metoxyphehyl)sulfonyl)difluorometyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	75	4	460	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9,25 (dd, J=0,9, 2,7Hz, 1H), 8,88 (dd, J=0,9, 6,0Hz, 1H), 7,74 (dd, J=2,7, 6,0Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 3H), 4,24 (d, J=13,5Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,02 (d, J=10,8Hz, 2H), 1,62-1,42 (m, 2H) ppm
	4-(((2-clo-4-xyanophenyl)sulfonyl)difluorometyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	76	4	456	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9,27-9,20 (m, 2H), 8,88 (d, J=6,0Hz, 1H), 8,50 (d, J=1,5Hz, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,74 (dd, J=2,7, 6,0Hz, 1H), 4,24 (d, J=12,6Hz, 2H), 2,98 (t, J=11,8Hz, 3H), 2,02 (d, J=13,2Hz, 2H), 1,64-1,45 (m, 2H) ppm
	4-(1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)propyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	77	6	425	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 10,45 (s, 1H), 9,53 (d, J=2,35 Hz, 1H), 8,81 (d, J=7,04 Hz, 1H), 8,63 (dd, J=7,04, 2,35 Hz,

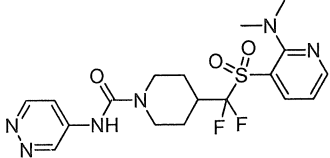
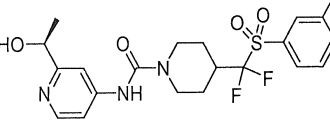
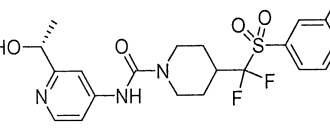
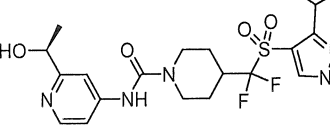
	yl)piperidin-1-carboxamit				1H), 7,73 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 2H), 7,42 (td, J=8,22, 1,96 Hz, 1H), 4,46 (d, J=13,30 Hz, 2H), 2,89 (t, J=12,33 Hz, 2H), 2,44 - 2,59 (m, 1H), 2,19 (d, J=13,69 Hz, 1H), 1,98 (td, J=15,16, 8,41 Hz, 3H), 1,61 - 1,79 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,63 Hz, 3H) ppm
	N-(6-cyano-3-pyridyl)-4-(((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)difluoromethyl)piperidin-1-carboxamit	78	4, 20	475	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8,90 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,29 (dd, J1 = 8,80, J2 = 2,45 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 6,84 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 4,24 (br d, J = 13,69 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,92 (br t, J = 12,17 Hz, 2 H), 2,72 - 2,87 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,05 (br d, J = 11,62 Hz, 2 H), 1,56 (qd, J1 = 12,76, J2 = 4,16 Hz, 2 H) ppm
	4-(((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(2-fluoropyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	79	4, 20	468	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8,63 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,99 (dd, J1 = 8,68, J2 = 2,57 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,68 Hz, 1 H), 6,67 - 7,04 (m, 1 H), 4,21 (br d, J = 13,69 Hz, 2 H), 3,90 - 3,96 (m, 3 H), 2,87 - 2,96 (m, 2 H), 2,64 - 2,85 (m, 1 H), 2,04 (br d, J = 11,74 Hz, 2 H), 1,56 (qd, J1 = 12,76, J2 = 4,16 Hz, 2 H) ppm
	4-(((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(6-methylpyridin-	80	4, 20	464	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8,90 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,29 (dd, J1 = 8,80, J2 = 2,45 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 6,84 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 4,24 (br

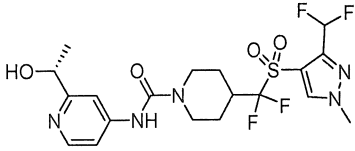
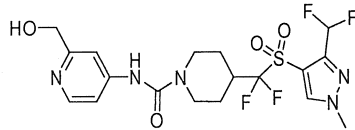
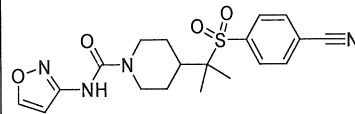
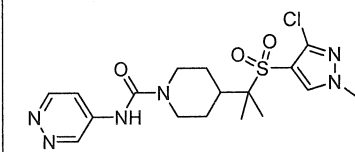
	3-yl)piperidin-1-carboxamit				d, J = 13,69 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,92 (br t, J = 12,17 Hz, 2 H), 2,71 - 2,87 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,05 (br d, J = 11,62 Hz, 2 H), 1,56 (qd, J = 12,76, 4,16 Hz, 2 H) ppm
	4-(((3-(diflometyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)diflometyl)-N-(6-flopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	81	4, 20	468	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,37 (s, 1 H), 8,09 (dd, J ₁ = 2,63, J ₂ = 0,92 Hz, 1 H), 7,88 (ddd, J ₁ = 8,86, J ₂ = 7,03, J ₃ = 2,81 Hz, 1 H), 6,65 - 7,01 (m, 2 H), 4,19 (br d, J = 13,82 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 2,64 - 2,82 (m, 1 H), 1,98 - 2,08 (m, 2 H), 1,55 (qd, J ₁ = 12,76, J ₂ = 4,16 Hz, 2 H) ppm
	4-(((3-(diflometyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)diflometyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit	82	4, 20	440	¹ H NMR (400 MHz, AXETONITRIL-d ₃) δ ppm 8,36 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,00 (t, J = 52 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 4,21 (d, J = 13,69 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,95 (t, J = 12,96 Hz, 2 H), 2,65 - 2,88 (m, 1 H), 2,08 (d, J = 12,72 Hz, 2 H), 1,62 (qd, J = 12,67, 3,79 Hz, 2 H)
	4-(((3-(diflometyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)diflometyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	83	4, 20	451,1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,24 - 9,16 (m, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 6,91 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,07 - 2,91 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,12 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,75 - 1,54 (m, 2H)
	4-(diflo((1-methyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl)m	84	3, 4	401	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,20 - 9,19 (m, 1H), 8,84 - 8,81 (m, 1H), 8,05 (d, J

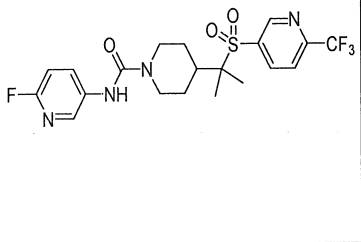
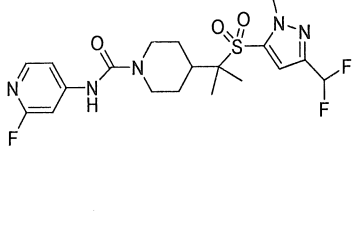
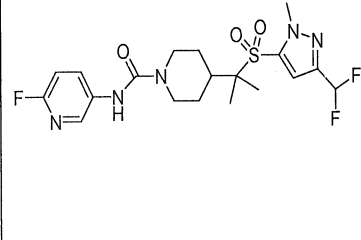
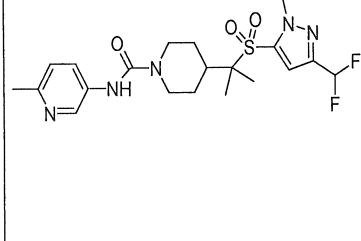
	ethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit				= 1,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,14 - 2,10 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 2H)
	4-(((1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	85	3, 4	415	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 4H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 2,23 - 2,20 (m, 2H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
	4-(((2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	86	5, 20	464,2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (dd, J = 2,7, 1,0 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 6,1, 1,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,84 - 8,00 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 4,28 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,69 - 2,87 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), δ1,99 - 2,09 (m, 2H)
	4-(((1-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	87	23	443,2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,48 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,86 - 8,85 (m, 1H), 8,70 - 8,69 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 4,53 - 4,49 (m, 2H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23 - 2,20 (m, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 6H)

	4-((difluoro((6-hydroxypyridin-3-yl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	88	4	414	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,87 - 8,85 (m, 1H), 8,19 - 8,18 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 6,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,20 - 2,16 (m, 2H), 1,71 - 1,60 (m, 2H)
	4-(((3-(tert-butyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)dimethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	89	24	457,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 - 9,24 (m, 2H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 7,76 - 7,3 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 4,02 (m, 3H), 3,02 - 2,93 (m, 3H), 2,02 - 1,99 (m, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,27 (s, 9H)
	4-(((1-cyclopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)dimethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	90	24	441,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 - 9,23 (m, 2H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 3,02 - 2,94 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,03 - 2,00 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H), 1,23 - 1,20 (m, 2H), 1,19 - 1,18 (m, 2H)
	4-((difluoro(pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	91	4	437,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,44 - 9,43 (m, 1H), 9,26 - 9,23 (m, 2H), 8,89 - 8,86 (m, 1H), 8,41 - 8,40 (m, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 6,94 - 6,93 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 3H), 2,06 - 2,02 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H)

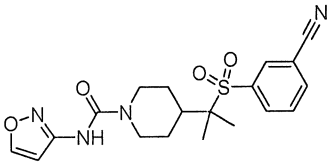
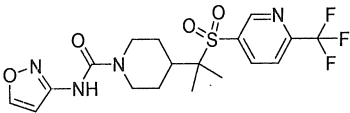
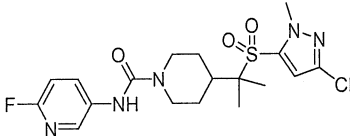
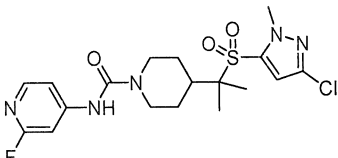
	4-(((2-chloro-4-hydroxyphenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	92	4	446,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,1 - 10,0 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,12 - 9,10 (m, 1H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 1H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 2H)
	4-(difluoro(1,5-benzodiazol-3-yl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	93	4	437	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 - 9,23 (m, 2H), 9,08 - 9,06 (m, 1H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 2H), 3,00 - 2,82 (m, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,58 - 1,44 (m, 2H)
	4-(difluoro(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)methyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	94	4	401,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 - 9,23 (m, 2H), 8,89 - 8,87 (m, 1H), 7,84 - 7,83 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,98 - 2,89 (m, 3H), 2,03 - 1,99 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 2H)
	4-(difluoro(2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	95	4	463,1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,92 - 8,86 (m, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 6,51 - 6,49 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,81 - 2,78 (m, 1H), 2,08 -

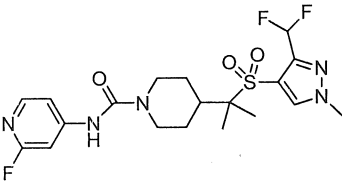
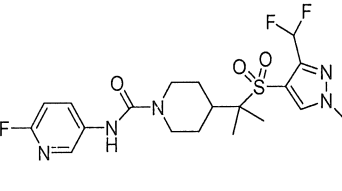
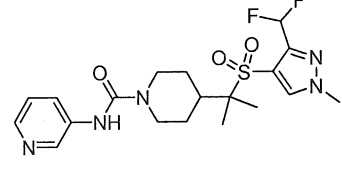
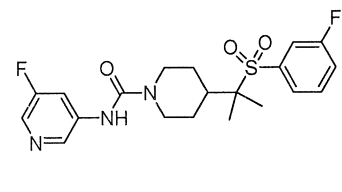
					2,01 (m, 2H), 1,62 - 1,52 (m, 2H)
	4-(((2-(dimethylamino)pyridin-3-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	96	4	441	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,25(d, J=1,8Hz, 1H), 9,21(s, 1H), 8,88(m, 1H), 8,49(m, 1H), 8,13(d, J=7,8Hz, 1H), 7,74(m, 1H), 7,07(m, 1H), 4,22(d, J=12,9Hz, 2H), 4,23(d, J=13,2Hz, 2H), 3,02(s, 6H), 2,72-2,96(m, 3H), 1,97(d, J=12,9Hz, 2H), 1,42-1,51(m, 2H)
	(S)-4-(difluoro(3-fluorophenyl)sulfonyl)methyl-N-(2-(1-hydroxyethyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	97	29	458,1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,19 - 8,17 (m, 1H), 7,81 - 7,59 (m, 5H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,03 - 2,81 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,26 - 1,24 (m, 3H)
	(R)-4-(difluoro(3-fluorophenyl)sulfonyl)methyl-N-(2-(1-hydroxyethyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	98	29	458,1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,19 - 8,17 (m, 1H), 7,81 - 7,59 (m, 5H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,03 - 2,81 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,26 - 1,24 (m, 3H)
	(S)-4-(((3-(difluoromethyl)pyrazol-4-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(2-(1-hydroxyethyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	99	29	494,2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 7,9 - 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 6,74 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,04 - 2,74 (m, 3H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,69 -

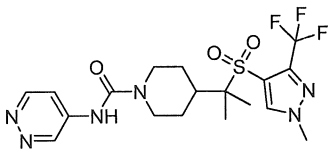
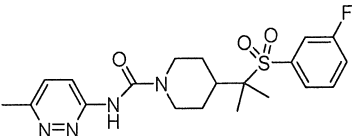
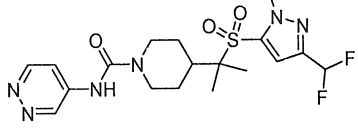
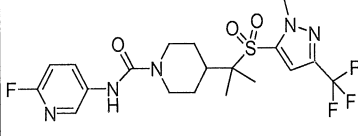
					1,55 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
	(R)-4-(((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(2-(1-hydroxyethyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	100	29	494,2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 7,9 - 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 6,74 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,04 - 2,74 (m, 3H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
	4-(((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)difluoromethyl)-N-(2-(hydroxymethyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	101	20	480	¹ H NMR (300 MHz, Axetonitril-d ₃) δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 2H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 6,88 (t, J = 56,1 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,17 - 4,14 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 2H)
	4-(2-((4-cyanophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	102	3, 26	403	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,64 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,19 - 4,14 (m, 2H), 2,72 - 2,64 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 1,12 (s, 6H)
	4-(2-(((3-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	103	27	427,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,30 (br s, 1H), 9,12 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,38 - 8,36 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,20 - 2,17 (m, 3H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,34 (s, 6H)

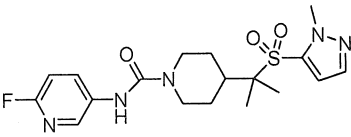
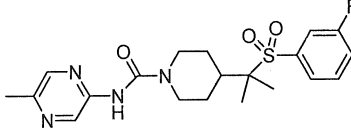
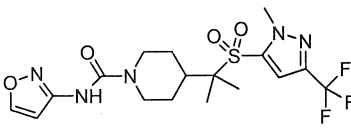
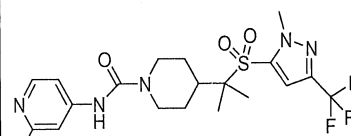
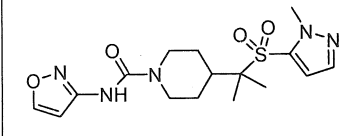
	N-(6-flopyridin-3-yl)-4-(2-((6-(triflometyl)p yridin-3-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamit	104	4, 7	475	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,39 (d, J=7,83 Hz, 1H), 8,11 (br, s,, 2H), 7,95 (d, J=8,31 Hz, 1H), 6,94 (br, s,, 1H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 1H), 2,20 - 2,18 (m, 2H), 1,31 - 1,28 (s, 8H)
	4-(2-((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(2-flopyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	105	17, 26	460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,98-8,15 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,83 (t, J=56,0 Hz, 1H), 4,26-4,39 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,87-3,06 (m, 2H), 2,21-2,37 (m, 1H), 2,04-2,18 (m, 2H), 1,43-1,66 (m, 2H), 1,34 (s, 6H)
	4-(2-((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-flopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	106	17, 26	460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,05-8,13 (m, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,72 (t, J=56,00 Hz, 1H), 4,12-4,23 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,74-2,88 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 2H), 1,34-1,51 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-metylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	107	17, 26	456	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 7,76-7,85 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 6,82 (t, J=56,00 Hz, 1H), 4,27-4,39 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,23-2,36 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 2H), 1,47-1,64 (m, 2H), 1,35 (s, 6H)

	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	108	17, 26	432	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (t, J=53,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,17-4,27 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,69-2,85 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 2H), 1,27-1,44 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)
	4-(2-((4-cyanophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamid	109	3, 26	431	¹ H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,06 (br, s, 2H), 7,93 (d, J=8,07 Hz, 2H), 7,81 (d, J=8,07 Hz, 2H), 6,81-6,95 (m, 2H), 4,12 (d, J=13,20 Hz, 2H), 2,89 (t, J=12,65 Hz, 2H), 2,21 (t, J=11,80 Hz, 1H), 2,07 (d, J=12,96 Hz, 2H), 1,44 (d, J=12,10 Hz, 2H), 1,16 (s, 6H)
	4-(2-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1H-pyrazol-4-yl)piperidin-1-carboxamid	110	26	449	¹ H NMR (400 MHz, AXETONITRIL-d ₃) δ ppm 8,13 (s, 1 H) 7,62 (s, 2 H) 7,19 (br, s, 1 H) 4,11 (d, J=13,33 Hz, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 2,81 (t, J=12,84 Hz, 2 H) 2,14 (t, J=11,98 Hz, 1 H) 1,99 - 2,05 (m, 2 H) 1,39 (qd, J=12,49, 3,36 Hz, 2 H) 1,27 (s, 6 H)
	N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(2-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamid	111	26	478	¹ H NMR (400 MHz, AXETONITRIL-d ₃) δ ppm 8,21 (br, s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,99 (t, J=8,07 Hz, 1 H) 7,37 (br, s, 1 H) 6,95 (dd, J=8,80, 2,69Hz, 1 H) 4,17 (d, J=13,45 Hz, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 2,86 (t, J=12,90 Hz, 2 H) 2,18 (t, J=11,98 Hz, 1 H) 2,04 (d, J=12,96 Hz, 2 H) 1,44 (qd, J=12,55, 3,30 Hz, 2 H) 1,29 (s, 6 H)

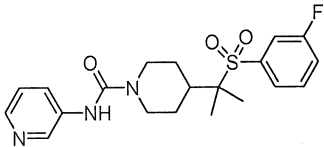
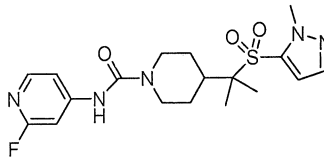
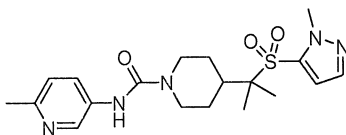
	4-(2-((3-cyanophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	112	3, 26	403,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 2H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 6,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 2H), 2,00 - 1,86 (m, 3H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 1,13 (s, 6H)
	N-(isoxazol-3-yl)-4-(2-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamid	113	26	447	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,70 (br s, 1H), 9,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,57 - 8,53 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)
	4-(2-((3-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-flopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamid	114	19, 26	444	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,03 (br s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,89 (d, J=8,31 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,11 (d, J=13,08 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,16-2,29 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 2H), 1,36-1,53 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((3-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(2-flopyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	115	19, 26	444	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,89-8,01 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,11-4,47 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,89 (t, J=12,65 Hz, 2H), 2,17-2,32 (m, 1H), 2,05 (d, J=12,84 Hz, 2H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)

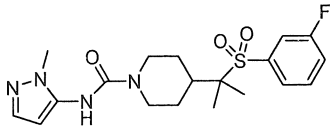
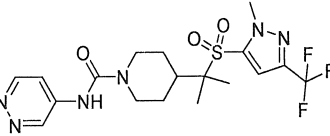
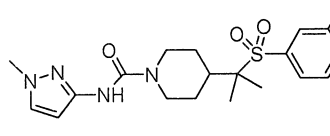
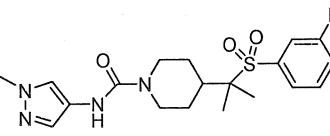
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(2-fluoropyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	116	21, 26	478	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 7,96 (d, J=5,62 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=5,62 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (t, J=54 Hz, 1 H) 4,28 (d, J=13,45 Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 2,92 (t, J=12,84 Hz, 2 H) 2,21 (t, J=12,10 Hz, 1 H) 2,12 (d, J=13 Hz, 2 H) 1,40 - 1,61 (m, 2 H) 1,31 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamide	117	21, 27	460	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,92 - 8,06 (m, 1 H), 6,91 - 7,26 (m, 2 H), 4,27 (br d, J = 13,20 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,91 (br t, J = 12,90 Hz, 2 H), 2,06 - 2,27 (m, 3 H), 1,42 - 1,58 (m, 2 H), 1,25 - 1,38 (m, 7 H)
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamide	118	21, 26	442	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d, J=4,65 Hz, 1H), 7,90-7,98 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,03 (t, J=54,00 Hz, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,40-1,58 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
	4-(2-((3-(difluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(5-fluoropyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamide	119	5, 26	424	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,37-8,43 (m, 1H), 8,03-8,09 (m, 1H), 7,82-7,90 (m, 1H), 7,60-7,76 (m, 3H), 7,48-7,58 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,04-2,22 (m, 3H), 1,41-1,58 (m, 2H), 1,26 (s, 6H)

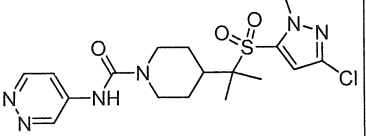
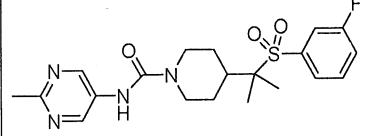
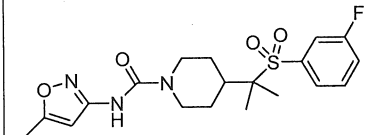
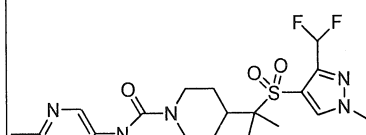
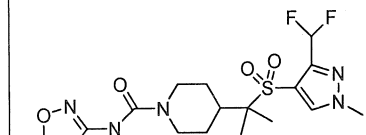
	4-(2-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	120	26	461	¹ H NMR (400 MHz, AXETONITRIL-d ₃) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,78 - 8,96 (m, 2 H) 8,17 (d, J=6,72 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 4,13 (d, J=13,69 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 2,84 (t, J=12,65 Hz, 2 H) 2,11 (t, J=11,98 Hz, 1 H) 1,98 (d, J=12,84 Hz, 2 H) 1,30 - 1,43 (m, 2 H) 1,18 (s, 6 H)
	4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-metylpyridazin-3-yl)piperidin-1-carboxamid	121	5, 26	421	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,62 (br s, 1 H), 8,34 (d, J = 9,29 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 9,29 Hz, 1 H), 7,51 - 7,78 (m, 4 H), 4,22 (br d, J = 13,20 Hz, 2 H), 2,76 (br t, J = 12,53 Hz, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 2,56 - 2,64 (m, 1 H), 1,83 - 2,06 (m, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 2 H), 1,11 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	122	21, 26	443,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,96 - 2,87 (m, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 2,05 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
	N-(6-flopyridin-3-yl)-4-(2-((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamid	123	18, 26	478	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,17 (d, J = 13,1 Hz, 2), 4,11 (s, 3H), 2,73 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,20 (s, 6H)

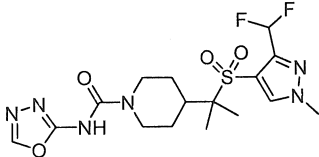
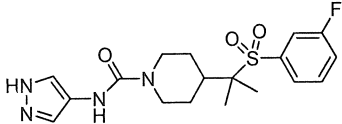
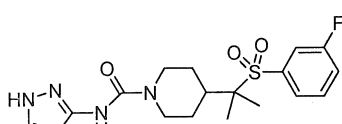
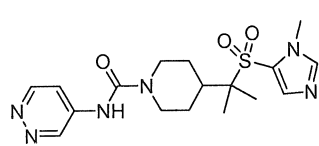
	N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamide	124	4, 26	410	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J ₁ = 8,8 Hz, J ₂ = 3,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,23 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,78 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,09 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(5-methylpyrazin-2-yl)piperidin-1-carboxamide	125	5, 26	421	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,53 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 4H), 4,25 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,17 (s, 6H)
	N-(isoxazol-3-yl)-4-(2-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamide	126	18, 26	450	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,23 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,78 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,12 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)
	N-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-(2-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamide	127	18, 26	478	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,08 (br d, J = 5,99 Hz, 1H), 7,42 – 7,55 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,32 (br d, J = 13,20 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,97 (br t, J = 12,78 Hz, 2H), 2,30 (br t, J = 11,86 Hz, 1H), 2,12 (br d, J = 12,84 Hz, 2H), 1,46 – 1,64 (m, 2H), 1,35 (s, 6H)
	N-(isoxazol-3-yl)-4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamide	128	4, 26	382	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,66 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,83

	opan-2-yl)piperidin-1-carboxamit				Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 4,16 (br d, J = 13,33 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,69 (br t, J = 12,65 Hz, 2 H), 2,01 (br t, J = 11,92 Hz, 1 H), 1,83 (br d, J = 12,59 Hz, 2 H), 1,20 - 1,37 (m, 2 H), 1,14 (s, 6 H)
	4-(2-((3-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit	129	15, 26	416	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,65 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 4,15 (br d, J = 13,20 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 2,70 (br t, J = 12,53 Hz, 2 H), 1,97 - 2,11 (m, 2 H), 1,82 (br d, J = 12,47 Hz, 2 H), 1,20 - 1,34 (m, 2 H), 1,17 (s, 7 H)
	4-(2-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-methylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	130	26	474	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,93 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,31 (dd, J = 8,80, 2,32 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 4,26 (br d, J = 13,45 Hz, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 2,90 (br t, J = 12,65 Hz, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,22 (br t, J = 12,04 Hz, 1 H), 2,05 (br d, J = 12,84 Hz, 2 H), 1,48 (qd, J = 12,57, 3,61 Hz, 2 H), 1,27 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyrazin-2-yl)piperidin-1-carboxamit	131	5, 26	407	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,24-8,33 (m, 1H), 8,12-8,18 (m, 1H), 7,59-7,78 (m, 3H), 7,44-7,58 (m, 1H), 4,20-4,39 (m, 2H), 2,81-2,98 (m, 2H), 2,02-2,22 (m, 3H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,27 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyrimidin-5-yl)piperidin-1-carboxamit	132	5, 26	407	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,59-7,78 (m, 5H), 7,46-7,58 (m, 1H),

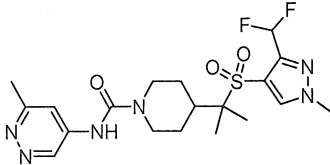
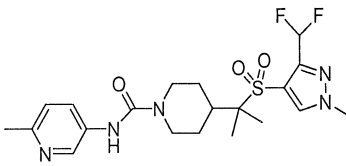
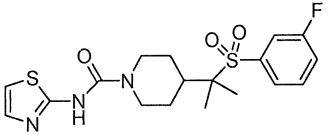
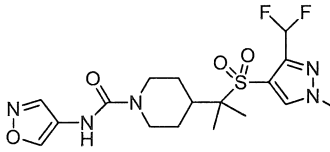
	yl)piperidin-1-carboxamit				4,18-4,32 (m, 2H), 2,83-2,97 (m, 2H), 2,02-2,24 (m, 3H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,27 (s, 6H)
	4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	133	5, 26	406	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,60-8,66 (m, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 7,91-8,01 (m, 1H), 7,60-7,79 (m, 3H), 7,47-7,59 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 2,79-2,96 (m, 2H), 2,03-2,22 (m, 3H), 1,39-1,58 (m, 2H), 1,27 (s, 6H)
	N-(2-flopyridin-4-yl)-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamit	134	26	410	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,01 (br d, J = 6,24 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 4,21 (br d, J = 13,20 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,85 (br t, J = 12,78 Hz, 2 H), 2,11 - 2,22 (m, 1 H), 2,00 (br d, J = 13,08 Hz, 2 H), 1,37 - 1,55 (m, 2 H), 1,20 (s, 6 H)
	4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-metylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	135	26	406	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 9,02 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,41 (dd, J ₁ = 8,93, J ₂ = 2,32 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,08 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 4,34 (br d, J = 13,45 Hz, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 2,96 (br t, J = 12,84 Hz, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,27 (br t, J = 12,10 Hz, 1 H), 2,12 (br d, J = 13,08 Hz, 2 H), 1,54 (qd, J ₁ = 12,70, J ₂ = 3,85 Hz, 2 H), 1,28 (m, 6 H)

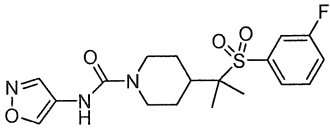
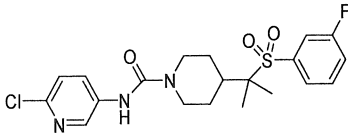
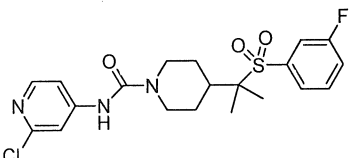
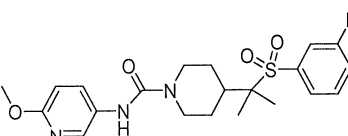
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	136	5, 26	409	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 9,02 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,41 (dd, J ₁ = 8,93, J ₂ = 2,32 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,08 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 4,34 (br d, J = 13,45 Hz, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 2,96 (br t, J = 12,84 Hz, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,27 (br t, J = 12,10 Hz, 1 H), 2,12 (br d, J = 13,08 Hz, 2 H), 1,54 (qd, J ₁ = 12,70, J ₂ = 3,85 Hz, 2 H), 1,28 - 1,37 (m, 6 H)
	4-(2-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	137	26	461,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,31 - 4,28 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,33 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	138	5, 26	409	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (br s, 1 H), 7,55 - 7,84 (m, 5 H), 4,21 (br d, J = 12,84 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,68 (br t, J = 12,41 Hz, 2 H), 1,83 - 2,06 (m, 3 H), 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,17 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)piperidin-1-carboxamid	139	5, 26	409	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,53 - 7,74 (m, 5 H), 7,34 (s, 1 H), 4,08 (br d, J = 13,20 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,61 (br t, J = 12,23 Hz, 2 H), 1,78 - 1,99 (m, 3 H), 1,22 (qd, J ₁ = 12,37, J ₂ = 3,24 Hz, 2 H), 1,11 (s, 6 H)

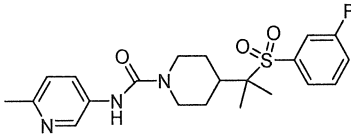
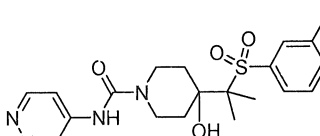
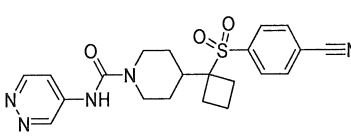
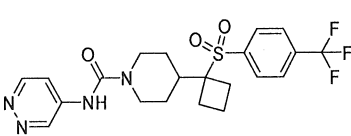
	4-(2-((3-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	140	15, 26	428,9	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,96 (br s, 1H), 9,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,06 - 8,03 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(2-methylpyrimidin-5-yl)piperidin-1-carboxamid	141	5, 26	421	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,82 - 8,90 (m, 2 H), 7,53 - 7,77 (m, 5 H), 4,17 (br d, J = 13,08 Hz, 2 H), 2,71 (br t, J = 12,41 Hz, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 1,83 - 2,03 (m, 3 H), 1,22 - 1,38 (m, 2 H), 1,12 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	142	5, 27	410	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,50 (s, 1 H), 7,50 - 7,77 (m, 4 H), 6,40 (s, 1 H), 4,13 (br d, J = 13,20 Hz, 2 H), 2,64 (br t, J = 12,53 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,77 - 2,01 (m, 3 H), 1,15 - 1,36 (m, 2 H), 1,10 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(2-methylpyrimidin-5-yl)piperidin-1-carboxamid	143	21, 26	457	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,06 (s, 1 H), 8,89 (s, 2 H), 8,56 (s, 1 H), 7,12 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 4,23 (br d, J = 13,20 Hz, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 2,73 - 2,89 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 1,96 (br d, J = 12,47 Hz, 2 H), 1,27 - 1,45 (m, 2 H), 1,20 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	144	21, 26	446	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,57 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,11 (t, J = 65,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 4,20 (br d, J = 13,20 Hz, 2 H),

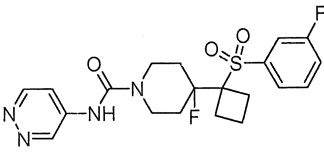
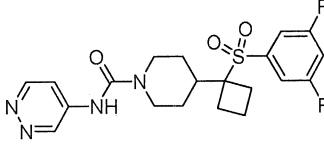
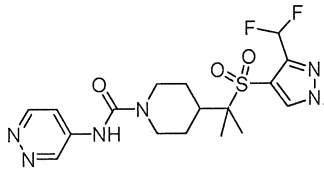
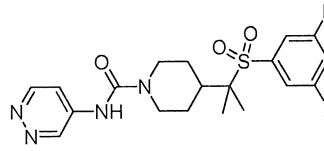
	metylisoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit				3,98 (s, 3 H), 2,72 (br t, J = 12,41 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,02 (br t, J = 11,80 Hz, 1 H), 1,91 (br d, J = 12,10 Hz, 2 H), 1,25 - 1,38 (m, 2 H), 1,18 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-carboxamit	145	21, 26	433	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,47-8,71 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,04 (t, J=56,00 Hz, 1H), 4,16-4,41 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,75-3,00 (m, 2H), 2,01-2,23 (m, 3H), 1,37-1,54 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	4-(2-((3-(4-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1H-pyrazol-4-yl)piperidin-1-carboxamit	146	5, 26	395	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 (s, 1 H), 7,56 - 7,73 (m, 4 H), 7,53 (s, 2 H), 4,07 (br d, J = 13,33 Hz, 2 H), 2,61 (br t, J = 12,17 Hz, 2 H), 1,77 - 2,01 (m, 3 H), 1,15 - 1,31 (m, 2 H), 1,11 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(4-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit	147	5, 26	395	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 7,94 (br s, 1 H), 7,40 - 7,69 (m, 4 H), 6,21 (br s, 1 H), 4,18 (br d, J = 12,59 Hz, 2 H), 2,82 (br t, J = 12,53 Hz, 2 H), 1,96 - 2,16 (m, 3 H), 1,40 (q, J = 10,88 Hz, 2 H), 1,17 (s, 6 H)
	4-(2-((1-methyl-1H-imidazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	148	4, 26	393	¹ H NMR (400 MHz, AXETONITRIL-d ₃) δ ppm 9,28 (d, J=2,69 Hz, 1 H) 8,96 (d, J=6,97 Hz, 1 H) 8,40 (br, s., 1 H) 8,34 (dd, J=6,97, 2,81 Hz, 1H) 7,91 (br, s., 1 H) 4,26 (d, J=12,23 Hz, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 2,98 (t, J=12,35 Hz, 2 H) 2,24 (tt, J=12,03, 3,07 Hz, 1 H) 2,08 (d, J=13,20 Hz, 2 H) 1,52 (qd, J=12,70, 3,73 Hz, 2 H) 1,32 (s, 6 H)

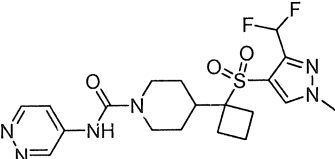
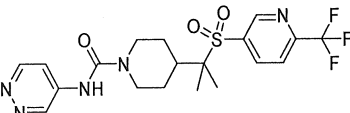
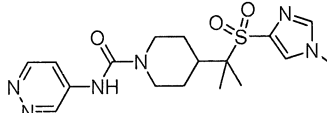
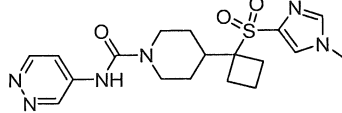
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	149	21, 26	432	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,05 (t, J=56,00 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,22 (br, s,, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,80-2,96 (m, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,38-1,54 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	150	5, 26	393	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,36 (br s, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 2 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 4,15 (br d, J = 13,33 Hz, 2 H), 2,77 (br t, J = 12,59 Hz, 2 H), 1,93 - 2,11 (m, 3 H), 1,37 (qd, J ₁ = 12,51, J ₂ = 2,93 Hz, 2 H), 1,16 (s, 6 H)
	4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(2-flopyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	151	5, 26	424	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,10 (dd, J ₁ = 6,30, J ₂ = 1,16 Hz, 1 H), 7,69 - 7,78 (m, 2 H), 7,63 - 7,67 (m, 1 H), 7,46 - 7,59 (m, 3 H), 4,30 (br d, J = 13,57 Hz, 2 H), 2,94 (br t, J = 12,35 Hz, 2 H), 2,08 - 2,22 (m, 3 H), 1,48 - 1,60 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-flopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamid	152	5, 26	424	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,19 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,94 - 8,04 (m, 1 H), 7,63 - 7,79 (m, 3 H), 7,50 - 7,61 (m, 1 H), 7,02 (dd, J ₁ = 8,86, J ₂ = 2,87 Hz, 1 H), 4,27 (br d, J = 13,45 Hz, 2 H), 2,89 (br t, J = 12,17 Hz, 2 H), 2,05 - 2,23 (m, 3 H), 1,43 - 1,60 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-	153	5, 26	397	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,60-8,64 (m, 1H), 7,61-7,75 (m, 3H), 7,47-

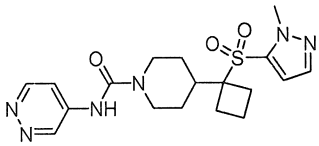
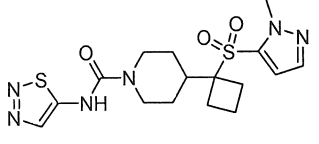
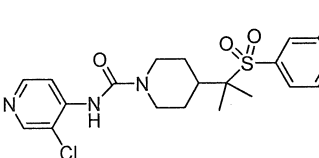
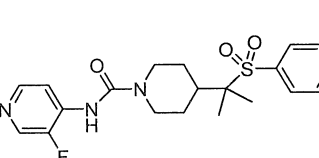
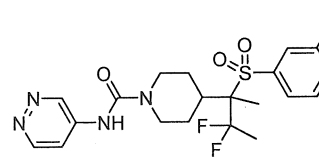
	(1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-carboxamit				7,56 (m, 1H), 4,21-4,38 (m, 2H), 2,78-2,94 (m, 2H), 2,02-2,19 (m, 3H), 1,38-1,54 (m, 2H), 1,26 (s, 6H)
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-methylpyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	154	21, 26	457	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,18-8,30 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,79-7,29 (m, 3H), 4,21-4,35 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,46-2,64 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,92-2,12 (m, 3H), 1,13-1,31 (m, 1H), 1,08 (s, 6H)
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-methylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	155	21, 26	456	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 9,01 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J ₁ = 8,86, J ₂ = 2,51 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,93 Hz, 1 H), 7,07 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 4,31 (br d, J=13,45 Hz, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 2,88 - 3,03 (m, 2 H), 2,06 - 2,28 (m, 3 H) 2,72 (s, 3 H), 1,52 (qd, J=12,53, 3,97 Hz, 2 H), 1,32 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(4-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(thiazol-2-yl)piperidin-1-carboxamit	156	5, 26	412	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 7,51 - 7,81 (m, 5 H), 7,37 (br s, 1 H), 4,31 (br d, J = 12,84 Hz, 2 H), 3,03 (br t, J = 12,59 Hz, 2 H), 2,11 - 2,28 (m, 3 H), 1,56 (qd, J ₁ = 12,70, J ₂ = 3,00 Hz, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isoxazol-4-yl)piperidin-1-carboxamit	157	21, 26	432	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,63 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 6,95 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,09 (br d, J = 13,57 Hz, 2 H), 3,92 - 3,96 (m, 1 H), 2,78 (br t, J = 12,17 Hz, 2 H), 1,91 - 2,17 (m, 3 H), 1,35 (qd, J = 12,59,

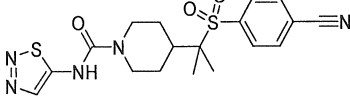
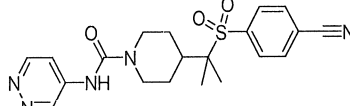
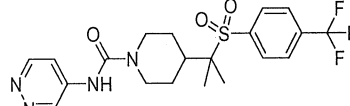
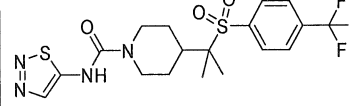
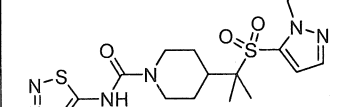
					3,91 Hz, 2 H), 1,16 - 1,24 (m, 8 H)
	4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isoxazol-4-yl)piperidin-1-carboxamid	158	5, 26	396	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,70 - 8,82 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,49 - 7,80 (m, 4 H), 4,21 (br d, J = 13,45 Hz, 2 H), 2,81 - 2,97 (m, 2 H), 2,01 - 2,24 (m, 3 H), 1,36 - 1,56 (m, 2 H), 1,28 (s, 6 H)
	N-(6-clopyridin-3-yl)-4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamid	159	5, 26	440	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,55 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J ₁ = 8,80, J ₂ = 2,81 Hz, 1 H), 7,62 - 7,80 (m, 3 H), 7,51 - 7,61 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,68 Hz, 1 H), 4,28 (br d, J = 13,57 Hz, 2 H), 2,90 (br t, J = 12,29 Hz, 2 H), 2,07 - 2,23 (m, 3 H), 1,42 - 1,61 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	N-(2-clopyridin-4-yl)-4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamid	160	5, 26	440	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,35 (d, J = 6,72 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 2,08 Hz, 1 H), 7,51 - 7,81 (m, 5 H), 4,32 (br d, J = 13,45 Hz, 2 H), 2,96 (br t, J = 12,65 Hz, 2 H), 2,09 - 2,27 (m, 3 H), 1,54 (qd, J ₁ = 12,72, J ₂ = 2,93 Hz, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-flophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamid	161	5, 26	436	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 7,93 (d, J = 7,09 Hz, 1 H), 7,50 - 7,66 (m, 4 H), 7,40 - 7,49 (m, 1 H), 7,33 (dd, J ₁ = 7,09, J ₂ = 1,83 Hz, 1 H), 4,22 (br d, J = 13,45 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 2,84 (br t, J = 12,90 Hz, 2 H), 2,01 - 2,16 (m, 3 H), 1,36 - 1,51 (m, 2 H), 1,17 (s, 6 H)

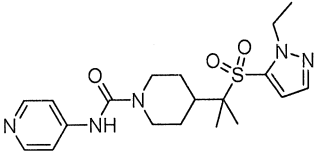
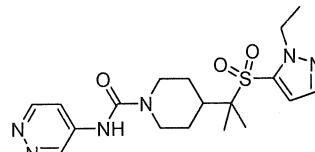
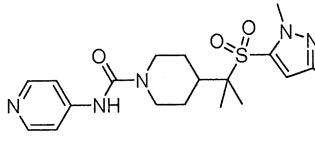
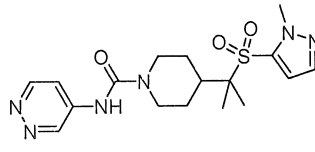
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(6-methylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamid	162	5, 26	420	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,01 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J ₁ = 8,93, J ₂ = 2,45 Hz, 1 H), 7,69 - 7,85 (m, 3 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,50 - 7,61 (m, 1 H), 4,32 (br d, J = 13,45 Hz, 2 H), 2,94 (br t, J = 12,41 Hz, 2 H), 2,72 (s, 3 H), 2,09 - 2,27 (m, 3 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-4-hydroxy-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	163	30	423	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27-9,28(s, 1H), 9,18-9,27 (s, 1H), 8,86-8,88(d, J = 6,9Hz, 1H), 7,58-7,77 (m, 5H), 5,07 (s, 1H), 4,00-4,04 (d, J = 13,2Hz, 2H), 3,06-3,13 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 4H), 1,26 (s, 6H)
	4-(1-((4-cyanophenyl)sulfonyl)cyclobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	164	2	426	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,88 - 8,87 (m, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 2H), 8,06 - 8,04 (m, 2H), 7,88 - 7,86 (m, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m, 2H), 2,05 - 1,81 (m, 5H), 1,61 - 1,55 (m, 2H)
	N-(pyridazin-4-yl)-4-(1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)cyclobutyl)piperidin-1-carboxamid	165	2	469,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 2H), 8,07 - 8,04 (m, 2H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 2H), 3,33 - 3,16 (m, 2H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,60 - 2,57 (m, 2H), 1,91 - 1,62 (m, 5H), 1,46 - 1,34 (m, 2H)

	4-(4-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)cyclobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	166	2, 30	437,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 - 9,25 (m, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 7,83 - 7,65 (m, 5H), 4,12 - 4,10 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 2,52 - 2,48 (m, 2H), 2,16 - 2,10 (m, 2H), 1,98 - 1,75 (m, 3H), 1,57 - 1,55 (m, 2H)
	4-(1-((3,5-difluorophenyl)sulfonyl)cyclobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	167	2	437,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,87 - 8,86 (m, 1H), 7,84 - 7,68 (m, 4H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 2,76 - 2,70 (m, 2H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,32 - 2,24 (m, 2H), 1,88 - 1,69 (m, 5H), 1,58 - 1,55 (m, 2H)
	4-(2-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	168	21	443	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,05 (t, J = 53,2 Hz, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,95 - 2,89 (m, 2H), 2,22 - 2,03 (m, 3H), 1,54 - 1,147 (m, 2H), 1,43 (s, 6H)
	4-(2-((3,5-difluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	169	4, 26	425,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,09 - 2,06 (m, 1H), 1,97 - 1,94 (m, 2H), 1,41 - 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 6H)

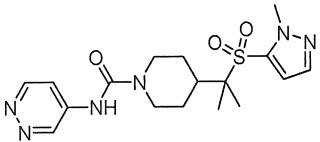
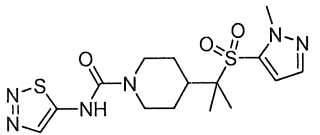
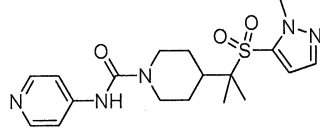
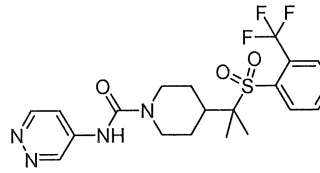
	4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)xy clobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	170	2	455,2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,94 - 8,92 (m, 1H), 8,16 - 8,14 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,02 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,36 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 3H), 2,11 - 2,05 (2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,62 (m, 2H)
	N-(pyridazin-4-yl)-4-(2-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamit	171	26	458,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 - 9,27 (m, 1H), 9,19 - 9,17 (m, 2H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,44 - 1,40 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((1-methyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	172	4, 26	393	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 3H), 4,28 - 4,24 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 3H), 1,50 - 1,46 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)
	4-(1-((1-methyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl)xy clobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	173	2	405	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,89 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 4,32 - 4,27 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,87 - 2,70 (m, 4H), 2,24 - 2,18 (m, 3H), 2,16 - 2,11 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,59 (m, 2H)

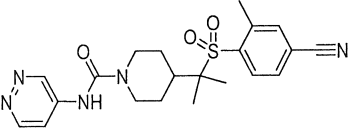
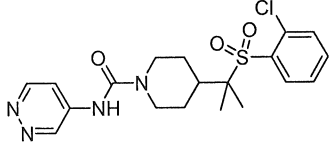
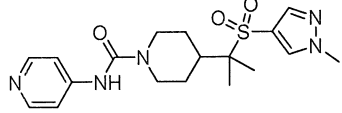
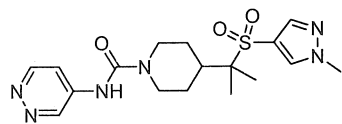
	4-(1-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)cyclobutyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	174	2	405	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,92 - 8,90 (m, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,91 - 2,85 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 3H), 1,83 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H)
	4-(1-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)cyclobutyl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamide	175	2	411	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,70 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 4,37 - 4,33 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 3H), 1,79 - 1,63 (m, 4H)
	N-(3-chloropyridin-4-yl)-4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamide	176	5, 26	440	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,82 (s, 1 H), 8,44 - 8,52 (m, 1 H), 8,37 - 8,43 (m, 1 H), 7,48 - 7,78 (m, 4 H), 4,26 (br d, J = 12,91 Hz, 2 H), 2,93 - 3,13 (m, 2 H), 2,07 - 2,26 (m, 3 H), 1,49 - 1,70 (m, 2 H), 1,27 (s, 5 H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(3-fluoropyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	177	5, 26	424	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,74 (br s, 1 H), 8,33 - 8,48 (m, 2 H), 7,49 - 7,79 (m, 4 H), 4,27 (br d, J = 12,91 Hz, 2 H), 2,97 (br t, J = 12,91 Hz, 2 H), 2,08 - 2,24 (m, 3 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H), 1,33 (s, 1 H), 1,27 (s, 6 H)
	4-(3,3-difluoro-2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)butan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	178	5, 26	457	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,41 (br s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,74-8,82 (m, 1H), 8,60-8,72 (m, 1H), 7,61-7,95 (m,

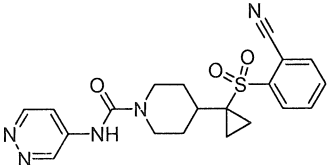
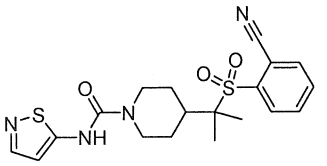
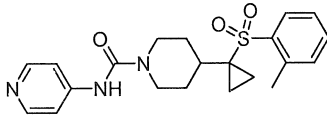
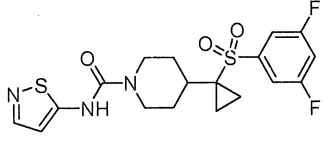
	yl)piperidin-1-carboxamit				3H), 7,52 (t, J=9,20 Hz, 1H), 4,36-4,53 (m, 2H), 2,87-3,05 (m, 2H), 2,27-2,41 (m, 1H), 2,06-2,19 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)
	4-(2-((4-cyanophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamit	179	3, 26	420,1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,05 - 7,9 (m, 4H), 4,25 - 4,21 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 3H), 1,53 - 1,44 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((4-cyanophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	180	3, 26	414,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 4H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,19 - 2,09 (m, 3H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,26 (s, 6H)
	N-(pyridazin-4-yl)-4-(2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamit	181	4, 26	457,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 - 9,27 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 4H), 7,76 - 7,74 (m, 1H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,41 - 1,33 (m, 2H), 1,19 (s, 6H)
	N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)-4-(2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamit	182	4, 26	463	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,9 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 4H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 1,18 (s, 6H)
	4-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamit	183	4, 26	412,9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,8 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 6,94 - 6,93 (m, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 2H),

	yl)piperidin-1-carboxamit				4,23 - 4,20 (m, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,41 - 1,33 (m, 5H), 1,20 (6H)
	4-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	184	4, 26	406	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,92 (m, 1H), 8,30 - 8,29 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 2H), 4,23 - 4,20 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 1,93 - 1,89 (m, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 5H), 1,18 (s, 6H)
	4-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	185	4, 26	407	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 2H), 6,93 - 6,92 (m, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,94 - 1,90 (m, 2H), 1,41 - 1,35 (m, 5H), 1,21 (s, 6H)
	4-(2-((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	186	23, 26	406,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,87 (s, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 2H), 7,43 - 7,41 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,18 - 4,14 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,79 - 2,70 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,84 (m, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	187	23, 26	407,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,83 - 8,81 (m, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11

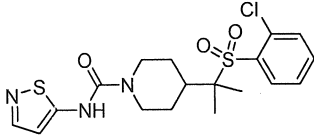
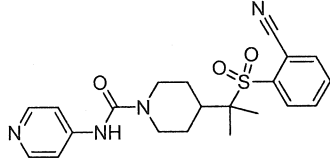
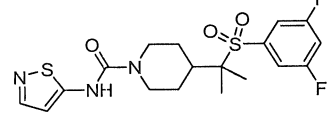
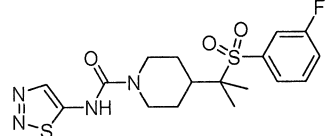
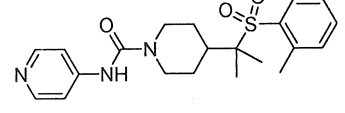
					- 2,03 (m, 1H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H), 1,17 (s, 6H)
	4-(2-((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	188	23, 26	413	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,8 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,18 - 4,14 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,92 - 1,88 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,16 (s, 6H)
	4-(2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	189	4, 26	429,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (s, 1H), 9,16 - 9,14 (m, 2H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,31 - 8,30 (m, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 3H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)
	4-(2-((2-methoxypyridin-3-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	190	4, 26	420	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,86 - 8,84 (m, 1H), 8,48 - 8,46 (m, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 4,30 - 4,26 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 3H), 1,53 - 1,42 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)
	4-(2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	191	4, 26	429,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,16 (br s, 1H), 8,91 - 8,85 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,24 - 8,23 (m, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 7,05 - 7,04 (m, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,12 -

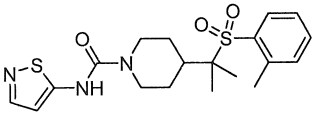
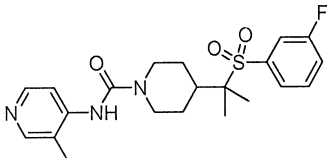
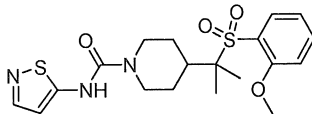
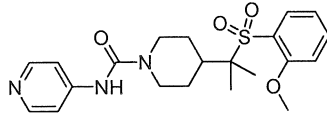
					1,97 (m, 3H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), 2,4 (s, 6H)
	4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	192	4, 26	393,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 - 9,26 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,88 - 8,85 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 6,96 - 6,95 (m, 1H), 4,24 - 4,19 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,95 - 1,91 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)
	4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	193	4, 26	399	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,9 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,43 - 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 6H)
	4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	194	4, 26	392	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,91 (s, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 2H), 7,72 - 7,71 (m, 1H), 7,47 - 7,45 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,93 - 1,89 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,21 (s, 6H)
	N-(pyridazin-4-yl)-4-(2-((2-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamid	195	4, 26	457,1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 - 9,22 (m, 1H), 8,85 - 8,83 (m, 1H), 8,20 - 8,17 (m, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 3H), 4,30 - 4,26 (m, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 2,10 -

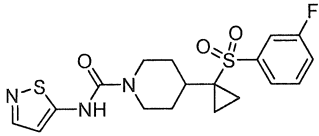
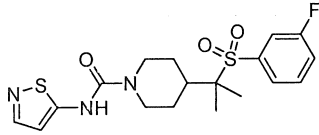
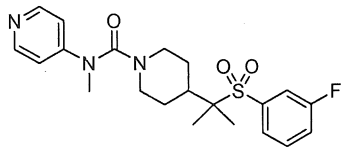
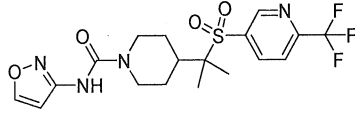
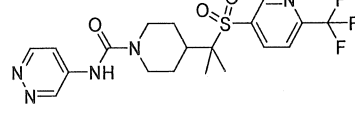
					2,00 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((4-cyano-2-methylphenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	196	4, 26	428	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,56 (d, J=2,35 Hz, 1H), 8,77 (d, J=7,04 Hz, 1H), 8,65 (dd, J=2,54, 6,85 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,22 Hz, 1H), 7,63-7,75 (m, 2H), 7,19-7,27 (m, 1H), 6,77-6,87 (m, 1H), 4,37-4,54 (m, 2H), 3,07-3,24 (m, 1H), 2,86-3,09 (m, 3H), 2,48-2,62 (m, 1H), 2,06-2,20 (m, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,43-1,63 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,43 Hz, 3H), 1,15 (d, J=7,04 Hz, 3H)
	4-(2-((2-chlorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	197	4, 26	423	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,20 - 9,19 (m, 1H), 8,83 - 8,81 (m, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 3H), 4,27 - 4,23 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 2,08 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 1,20 (s, 6H)
	4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	198	4, 26	392,1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,12 - 2,05 (m, 3H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,25 (s, 6H)
	4-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-	199	4, 26	393	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88

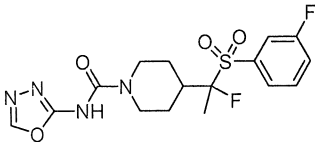
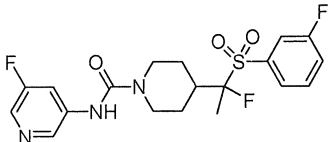
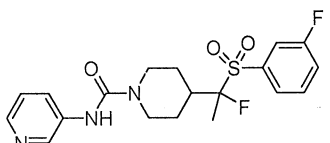
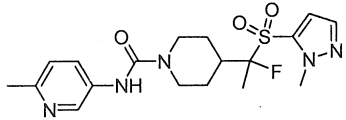
	(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid				- 7,86 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,30 - 4,27 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 3H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)
	4-(1-((2-cyanophenyl)sulfonyl)cyclopropyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	200	3, 2	412,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,27 (s, 1H), 9,11 - 9,09 (m, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 1,81 - 1,78 (m, 2H), 1,70 - 1,67 (m, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 4H)
	4-(2-((2-cyanophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isothiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	201	3, 26	419,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,21 - 8,18 (m, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 2H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (2H), 2,17 - 2,13 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 2H), 1,45 - 1,30 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)
	N-(pyridin-4-yl)-4-(1-(o-tolylsulfonyl)cyclopropyl)piperidin-1-carboxamid	202	2	400,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,28 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 4H), 4,13 - 4,10 (m, 2H), 2,73 - 2,67 (m, 5H), 2,01 - 1,98 (m, 1H), 1,68 - 1,65 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 2H), 1,19 - 1,09 (4H)
	4-(1-((3,5-difluorophenyl)sulfonyl)cyclopropyl)-N-(isothiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	203	2	427,9	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,12 - 4,08 (m, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,69 -

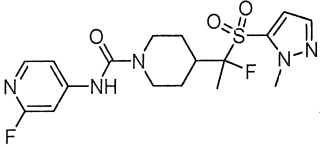
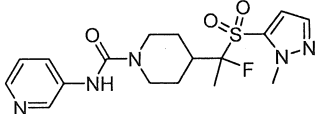
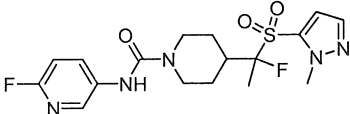
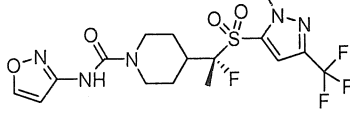
					1,65 (m, 2H), 1,53 - 1,49 (m, 2H), 1,18 - 1,04 (m, 4H)
	4-(2-((2-cyanophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	204	3, 26	414,2	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,87 - 8,85 (m, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 2H), 7,99 - 7,85 (m, 3H), 4,32 - 4,28 (m, 2H), 3,08 - 2,92 (m, 2H), 2,31 - 2,15 (m, 3H), 1,60 - 1,47 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
	N-(pyridazin-4-yl)-4-(1-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)cyclopropyl)piperidin-1-carboxamid	205	2	471	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,09 (br s, 1H), 8,85 - 8,83 (m, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 3H), 4,20 - 4,18 (m, 2H), 3,71 - 2,58 (m, 2H), 2,10 - 2,08 (m, 1H), 1,41 - 1,37 (m, 4H), 1,11 - 1,06 (m, 4H)
	N-(pyridin-4-yl)-4-(1-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)cyclopropyl)piperidin-1-carboxamid	206	2	470,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,28 - 8,26 (m, 2H), 8,09 - 8,06 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,44 - 7,42 (m, 2H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 2,70 - 2,66 (m, 2H), 2,11 - 2,06 (m, 1H), 1,43 - 1,40 (m, 4H), 1,11 - 0,98 (m, 4H)
	N-(isothiazol-5-yl)-4-(1-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)sulfonyl)cyclopropyl)piperidin-1-carboxamid	207	2	476	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,4 (br s, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 3H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,08 - 4,04 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 4H), 1,14 - 1,07 (m, 4H)

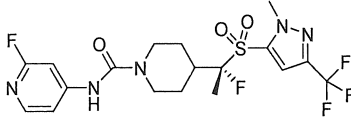
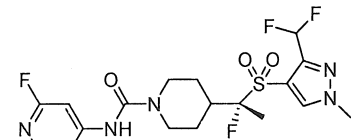
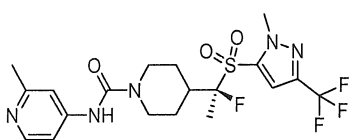
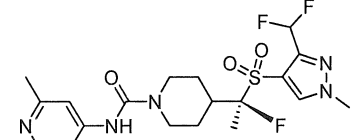
	4-(2-((2-chlorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isothiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	208	3, 26	428,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,21 - 8,20 (m, 1H), 8,08 - 8,06 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,29 - 4,6=26 (m, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,17 - 2,14 (m, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 2,28 (s, 6H)
	4-(2-((2-cyanophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	209	3, 26	413,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,29 - 8,28 (m, 2H), 8,21 - 8,19 (m, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 2H), 7,47 - 7,46 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 2H), 2,12 - 2,10 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 2H), 1,40 - 1,35 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)
	4-(2-((3,5-difluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isothiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	210	4, 26	430	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,55 - 7,54 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 3H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	211	5, 26	413	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,62-7,78 (m, 3H), 7,49-7,60 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 2,92-3,06 (m, 2H), 2,10-2,27 (m, 3H), 1,45-1,60 (m, 2H), 1,28 (s, 6H)
	N-(pyridin-4-yl)-4-(2-(o-tolylsulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamid	212	4, 26	402,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,30 - 8,27 (m, 2H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 4H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 2,77 - 2,73 (m,

					2H), 2,65 (s, 3H), 2,20 - 2,18 (m, 1H), 1,96 - 1,92 (m, 2H), 1,36 - 1,30 (m, 2H), 1,14 (s, 6H)
	N-(isothiazol-5-yl)-4-(2-(o-tolylsulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamid	213	4, 26	408,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,5 (s, 1H), 8,12 - 8,11 (m, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,20 - 2,17 (m, 1H), 1,98 - 1,94 (m, 2H), 1,39 - 1,35 (m, 2H), 1,15 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(3-methylpyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	214	5, 26	420,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,25 - 8,20 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 4H), 7,43 - 7,42 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,07 - 1,92 (m, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,18 (s, 6H)
	N-(isothiazol-5-yl)-4-(2-((2-methoxyphenyl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamid	215	4, 26	424	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 6,85 - 6,84 (m, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,24 - 2,0 (m, 3H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(2-((2-methoxyphenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	216	4, 26	418,1	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,29 - 8,27 (m, 2H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,50 - 7,48 (m, 2H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,22 - 2,09 (m,

					3H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
	4-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)cyclopropyl)-N-(isothiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamide	217	2	410	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 7,81 - 7,79 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 2H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 1,70 - 1,67 (m, 2H), 1,56 - 1,55 (m, 2H), 1,20 - 1,10 (m, 4H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-(isothiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamide	218	5, 26	412,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,5 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 3H), 1,35 - 1,31 (m, 2H), 1,17 (s, 6H)
	4-(2-((3-fluorophenyl)sulfonyl)propan-2-yl)-N-methyl-N-(pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	219	5, 26	420,2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,33 - 8,31 (m, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 4H), 6,92 - 6,90 (m, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 3H), 1,38 - 1,23 (m, 2H), 1,16 (s, 6H)
	N-(isoxazol-3-yl)-4-(2-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamide	220	4, 7	447	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,70 (s, 1H), 9,18 - 9,17 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 - 8,56 (m, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)
	N-(pyridazin-4-yl)-4-(2-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)propan-2-yl)piperidin-1-carboxamide	221	4, 7	458,1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 - 9,27 (m, 1H), 9,19 - 9,17 (m, 2H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,23 -

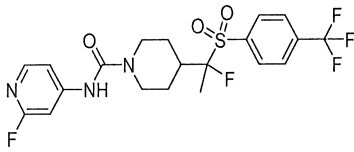
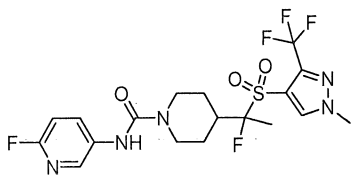
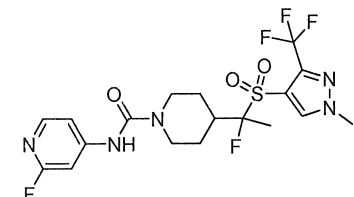
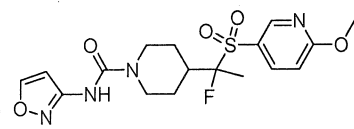
	yl)piperidin-1-carboxamit				8,20 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,23 (s, 6H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-carboxamit	222	5, 6	401	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45-8,58 (m, 1H), 7,77 (s, 3H), 7,52-7,62 (m, 1H), 4,25-4,45 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 2H), 2,44-2,56 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,40-1,64 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(5-fluoropyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	223	5, 6	427,6	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,40 (s, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,64-7,81 (m, 3H), 7,53-7,62 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 2,85-2,97 (m, 2H), 2,46-2,59 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 1H), 1,43-1,63 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	224	5, 6	410,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54-8,61 (m, 1H), 8,16 (d, J=4,77 Hz, 1H), 7,86-7,94 (m, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,52-7,63 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 4,22-4,36 (m, 2H), 2,84-2,97 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 1,41-1,65 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(6-methylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	225	5, 6	409,9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,30 (d, J=9,06 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,80 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,31 (t, J=14,31 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,96 (t, J=12,96 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (d,

					J=7,95 Hz, 1H), 2,21 (d, J=12,84 Hz, 1H), 1,90 (d, J=12,96 Hz, 1H), 1,45-1,67 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(2-fluoropyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	226	5, 6	414	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,91-7,97 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 4,22-4,36 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,88-2,99 (m, 2H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,42-1,67 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamid	227	5, 6	396,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,13-9,20 (m, 1H), 8,37-8,47 (m, 2H), 7,89-7,98 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 4,26-4,41 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,90-3,04 (m, 2H), 2,53-2,67 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,45-1,70 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(6-flopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamid	228	5, 6	413,8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,15-8,20 (m, 1H), 7,92-8,00 (m, 1H), 7,60-7,71 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 4,22-4,37 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,86-2,98 (m, 2H), 2,48-2,62 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,59 (s, 5H)
	(S)-4-(1-fluoro-1-((1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	229	18	453,8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,22-4,39 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,85-3,05 (m, 2H), 2,54-2,70 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H),

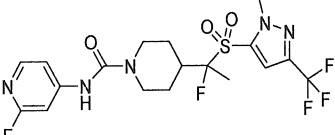
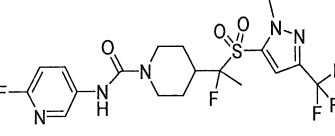
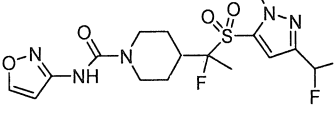
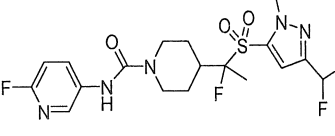
					1,84-1,94 (m, 1H), 1,38-1,73 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(2-flopyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	230	18	481,8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,94 (d, J=5,87 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,23-4,43 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,88-3,04 (m, 2H), 2,55-2,71 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,39-1,72 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(2-flopyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	231	20	464	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,93 (d, J=5,75 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,97 (t, J=52,0 Hz, 1H), 4,17-4,41 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,92 (br, s, 2H), 2,42-2,63 (m, 1H), 2,12-2,29 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,37-1,68 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(2-methylpyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	232	18	477,8	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,31 (d, J=7,21 Hz, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 4,25-4,42 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,92-3,10 (m, 2H), 2,58-2,72 (m, 4H), 2,15-2,27 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 1,46-1,73 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(2-methylpyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	233	20	460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,36 (s, 1H), 8,31 (d, J=7,34 Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 6,80-7,12 (t, J = 52,4 Hz, 1H), 4,23-4,38 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,91-3,05 (m, 2H), 2,50-2,67 (m, 4H), 2,19-2,30 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,43-1,67 (m, 5H)

	4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	234	6	400	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,13-7,31 (m, 3H), 7,08 (t, J = 8,41 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,78 (t, J = 10,96 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,40 (t, J = 13,11 Hz, 2H), 1,91-2,13 (m, 1H), 1,73 (d, J = 13,30 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 13,30 Hz, 1H), 0,87-1,16 (m, 3H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(isoxazol-4-yl)piperidin-1-carboxamid	235	6	400	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,77 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 4,23 (t, J=12,13 Hz, 2H), 2,90 (t, J=12,91 Hz, 2H), 2,44-2,60 (m, 1H), 2,23 (d, J=12,91 Hz, 1H), 1,85 (d, J=12,91 Hz, 1H), 1,37-1,66 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(2-flopyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	236	6	428	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,06 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,16, 7,89 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 7,47 (ddt, J = 0,86, 2,57, 8,25 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 15,16 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 5,62 Hz, 1H), 4,35 - 4,16 (m, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 2H), 2,60 - 2,72 (m, 1H), 2,35 (d, J = 13,33 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 13,20 Hz, 1H), 1,62 - 1,42 (m, 5H)
	tert-butyl 4-(4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxamido)-1H-pyrazol-1-carboxylat	237	6	499,1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 6,33 (br s, 1H), 4,29 - 4,06 (m, 2H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,72 - 1,40 (m, 14H)

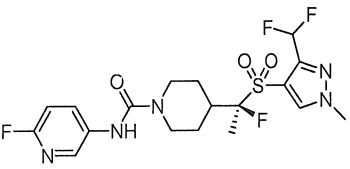
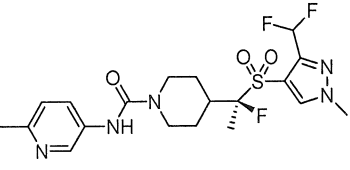
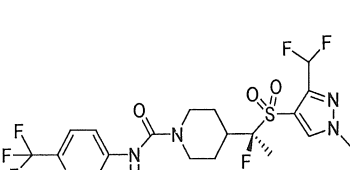
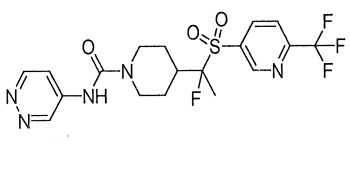
1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 2680, 26

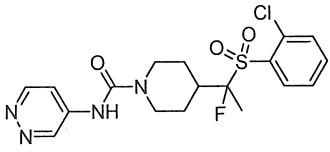
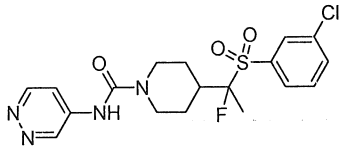
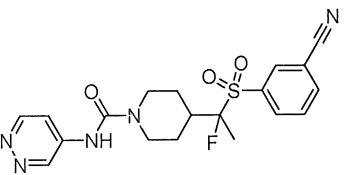
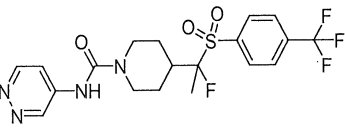
	flopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit				(d, J=9,29 Hz, 1H), 6,77 (br, s,, 1H), 4,06-4,26 (m, 2H), 2,83-2,99 (m, 2H), 2,51-2,65 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,36-1,53 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(2-flopyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	243	8	478,1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,76 (br, s,, 1H), 7,90-8,04 (m, 3H), 7,80 (d, J=7,95 Hz, 2H), 7,64 (br, s,, 1H), 7,58 (br, s,, 1H), 4,25-4,39 (m, 2H), 2,84-3,00 (m, 2H), 2,52-2,66 (m, 1H), 2,21-2,32 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,36-1,52 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(6-flopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	244	16	482,1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,04 (br, s,, 2H), 7,88 (s, 1H), 6,88 (d, J=8,19 Hz, 1H), 6,69 (br, s,, 1H), 4,00-4,28 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,79-2,97 (m, 2H), 2,51 (d, J=10,51 Hz, 1H), 2,21 (d, J=12,96 Hz, 1H), 1,87 (d, J=11,98 Hz, 1H), 1,31-1,59 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(2-flopyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	245	16	482,1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,44 (br, s,, 1H), 7,88-8,01 (m, 2H), 7,45-7,63 (m, 2H), 4,35 (d, J=13,08 Hz, 1H), 4,23 (d, J=12,35 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,81-2,99 (m, 2H), 2,54 (br, s,, 1H), 2,20 (d, J=13,45 Hz, 1H), 1,89 (d, J=12,35 Hz, 1H), 1,32-1,58 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit	246	9	413,1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,68 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (d, J=8,80 Hz, 1H), 4,12-4,29 (m, 5H)

2H), 3,97 (s, 3H), 2,89 (q, J=11,70 Hz, 2H), 2,46-2,61 (m, 1H), 2,26 (d, J=13,20 Hz, 1H), 1,87 (d, J=13,20 Hz, 1H), 1,29-1,54 (m, 5H)	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,14 (br, s., 1H), 9,05 (br, s., 1H), 8,92 (d, J=8,56 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,80 Hz, 1H), 4,30-4,47 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,75-2,94 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,46-2,59 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,29-1,57 (m, 5H)
1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 6,75-7,06 (m, 1H), 4,61-5,07 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,21 (d, J=12,84 Hz, 1H), 1,88 (d, J=12,35 Hz, 1H), 1,32-1,58 (m, 5H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,78 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,60 (m, 4H), 1,47 (m, 1H), 1,35 (m, 2H)
1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,78 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 4,37 - 4,34 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,93 - 2,84 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,77 - 1,74 (m, 1H), 1,61 (d, J = 23,1 Hz, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,35 (m, 2H)	

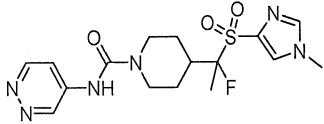
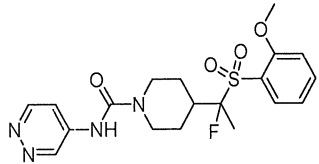
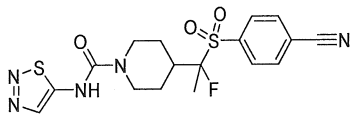
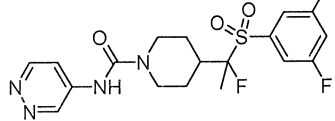
					Hz, 3H), 1,48 - 1,39 (m, 2H)
	4-(1-(4-(2-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(2-(4-fluorophenyl)piperidin-1-carboxamido)-2,2,2-trifluoroethyl pyridine-4-carboxamide	251	18	482,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,41 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 2H), 4,41 (s, 3H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 2,56 - 2,50 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 1H), 1,76 - 1,73 (m, 1H), 1,61 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,47 - 1,39 (m, 2H)
	4-(1-(4-(2-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(6-(4-fluorophenyl)piperidin-1-carboxamido)-2,2,2-trifluoroethyl pyridine-4-carboxamide	252	18	482,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,52 - 2,50 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 1H), 1,62 (d, J = 23,1 Hz, 3H), 1,49 - 1,38 (m, 2H)
	4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-(4-fluorophenyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamide	253	17	434	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,77 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (t, J = 54,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 2H), 2,50 - 2,47 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 1H), 1,72 - 1,69 (m, 1H), 1,58 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,49 - 1,35 (m, 2H)
	4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-(4-fluorophenyl)-N-(6-(4-fluorophenyl)piperidin-1-carboxamido)-2,2,2-trifluoroethyl pyridine-4-carboxamide	254	17	462	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,21 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 1H), 6,84 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 2H), 4,16 (s,

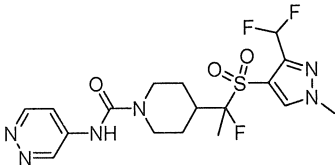
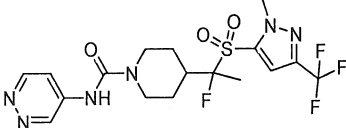
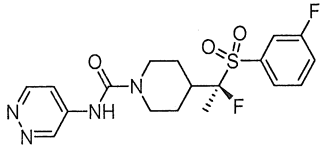
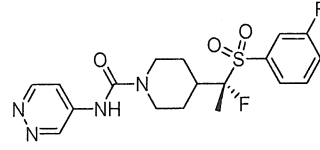
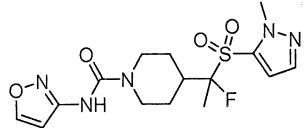
	3- yl)piperidin- 1-carboxamit				3H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,63 - 2,61 (m, 1H), 2,22 - 2,18 (m, 1H), 1,92 - 1,89 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 5H)
	4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-fluorethyl)-N-(2-fluoropyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	255	17	462	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,03 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,72 (t, J = 54,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,53 - 2,48 (m, 1H), 2,12 - 2,09 (m, 1H), 1,84 - 1,80 (m, 1H), 1,57 - 1,42 (m, 5H)
	4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-fluorethyl)-N-(6-methylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	256	17	458	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,85 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,02 - 2,96 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,23 - 2,20 (m, 1H), 1,95 - 1,92 (m, 1H), 1,69 - 1,51 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluorethyl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	257	21	464	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,11 - 6,84 (m, 2H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 1,97 - 1,94 (1H), 1,66 - 1,63 (m, 1H), 1,47 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 2H)
	(S)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluorethyl)-N-(6-fluoropyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	258	21	460	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,41 - 8,39 (m, 2H), 7,82 - 7,80 (m, 2H), 6,98 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,39 - 4,31

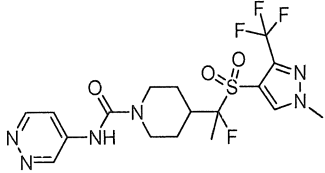
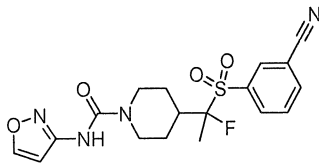
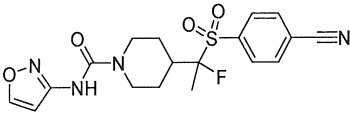
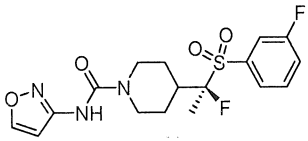
	(6-methylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamid				(m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,57 - 2,56 (m, 1H), 1,92 - 1,89 (m, 1H), 1,65 - 1,61 (m, 1H), 1,59 - 1,50 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoethyl)-N-(6-(6-flopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamid	259	20	464,1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,07 - 8,06 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,00 - 6,74 (m, 2H), 4,23 - 4,17 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 2,45 - 2,41 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 1H), 1,78 - 1,75 (m, 1H), 1,53 - 1,36 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoethyl)-N-(6-methylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamid	260	20	460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 2H), 7,12 - 6,86 (m, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 1H), 2,24 - 2,20 (m, 1H), 1,90 - 1,87 (m, 1H), 1,65 - 1,46 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoethyl)-N-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamid	261	20	514,1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,13 - 2,10 (m, 1H), 1,79 - 1,76 (m, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	262	5, 9	462	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 - 9,20 (m, 3H), 8,88 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,11

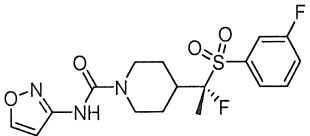
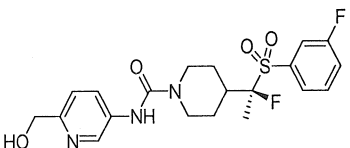
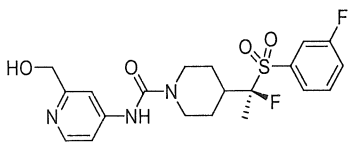
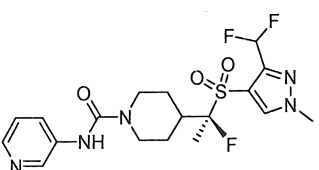
	yl)piperidin-1-carboxamit				(m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (d, J = 23,1 Hz, 3H), 1,54 - 1,43 (m, 2H)
	4-(1-((2-chlorophenyl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	263	5, 9	427,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 - 7,69 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 5H)
	4-(1-((3-chlorophenyl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	264	5, 9	427,2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 4,24 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,53 (d, J = 21 Hz, 3H), 1,41 (m, 2H)
	4-(1-((3-cyanophenyl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	265	3, 5, 9	418	¹ H NMR (2300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,22 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,16 (br s, 1H), 8,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,32 - 8,28 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,47 - 1,32 (m, 5H)
	4-(1-flo-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	266	8	461,2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 (m, 1H), 9,19 (br s, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 4H), 7,76 (M, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,58 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,49 (m, 2H)

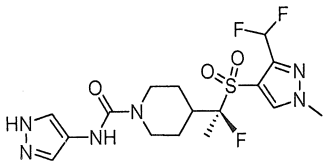
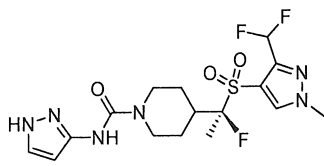
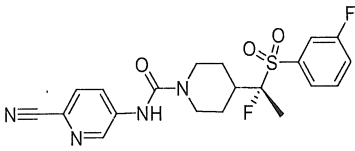
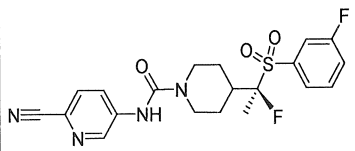
	4-(1-fluoro-1-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	267	5, 9	402,9	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,96 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,61 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,54 - 1,46 (m, 2H)
	4-(1-fluoro-1-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamid	268	8	467,2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,97 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,50 - 1,41 (m, 2H)
	4-(1-((1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-1-fluoroethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	269	5, 9	411	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (m, 2H), 8,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,63 (d, J = 23,1 Hz, 3H), 1,39 - 1,17 (m, 5H)
	4-(1-((4-cyanophenyl)sulfonyl)-1-fluoroethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	270	3, 5, 9	418	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,62 - 1,57 (m, 5H)
	4-(1-fluoro-1-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridazin-4-	271	5, 9	396,9	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,88 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,27 (m, 2H),

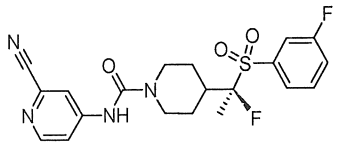
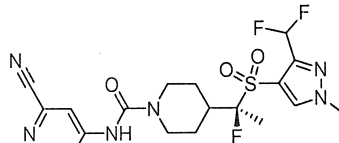
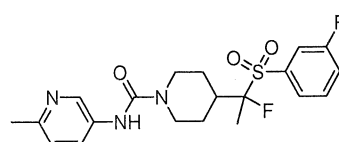
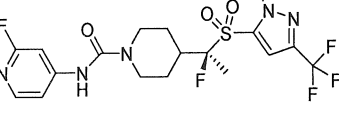
	yl)piperidin-1-carboxamit				4,07 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,53 - 1,46 (m, 2H)
	4-(1-(4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	272	16	396,9	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (m, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,69 (d, J = 22,4 Hz, 3H), 1,56 - 1,48 (m, 2H)
	4-(1-(4-(2-methoxyphenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	273	5, 9	423	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,19 (br s, 1H), 8,85 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 3H), 7,34 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,49 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 1,42 - 1,34 (m, 2H)
	4-(1-(4-(4-cyanophenyl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxamit	274	3, 5, 9	424	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,93 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,24 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,57 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,49 - 1,36 (m, 2H)
	4-(1-(3,5-difluorophenyl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	275	6	429	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,49 - 1,40 (m, 2H)

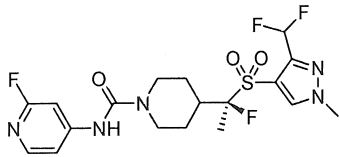
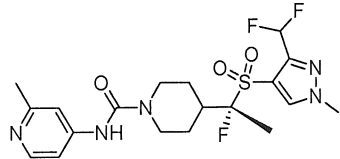
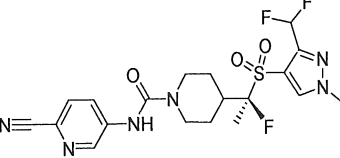
	4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluorethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	276	20	447	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 6,97 (t, J = 53,2 Hz, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 5H)
	4-(1-fluorethyl)-1-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	277	18	465,4	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,67 - 1,45 (m, 5H)
	(R)-4-(1-fluorethyl)-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	278	6	411	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 5H)
	(S)-4-(1-fluorethyl)-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamid	279	6	411,2	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 5H)
	4-(1-fluorethyl)-1-((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	280	5, 9	386	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,95 (m,

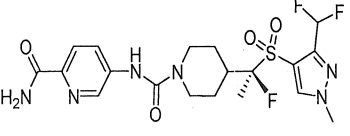
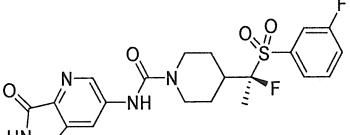
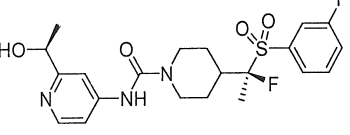
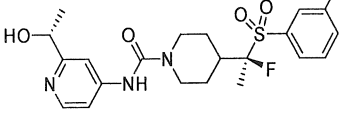
					1H), 1,67 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,58 (m, 2H)
	4-(1-(1-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridazin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	281	16	465	1H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,63 - 1,55 (m, 5H)
	4-(1-((3-cyanophenyl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit	282	3, 5, 9	407	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,69 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 2H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 2,46 - 2,45 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 1H), 1,40 - 1,32 (m, 5H)
	4-(1-((4-cyanophenyl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit	283	3, 5, 9	407,1	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,30 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,58 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,47 (m, 2H)
	(R)-4-(1-(1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit	284	6	400	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 4H), 6,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,45 - 1,34 (m, 2H)

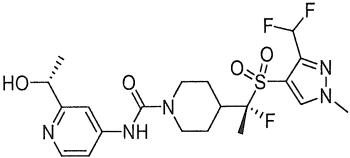
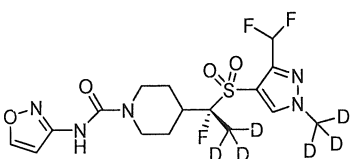
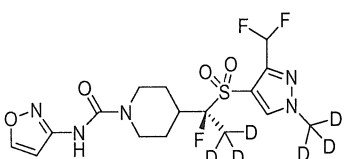
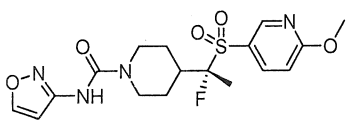
	(S)-4-(1-(3-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamido)-1-(3-(4-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamide	285	6	400	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 4H), 6,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,56 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,45 - 1,34 (m, 2H)
	(R)-4-(1-(3-(6-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamido)-1-(3-(4-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(6-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamide	286	6	440	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,71 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,14 - 1,02 (m, 2H)
	(R)-4-(1-(3-(2-(hydroxymethyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamido)-1-(3-(4-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(2-(hydroxymethyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamide	287	6	440,2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 4H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,57 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 2H)
	(R)-4-(1-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-(3-(4-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamide	288	20	446	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,92 (d, J=2,45 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32-8,38 (m, 1H), 8,22-8,29 (m, 1H), 7,72 (dd, J=5,32, 8,62 Hz, 1H), 6,98 (t, J=52,00 Hz, 1H), 4,12-4,27 (m, 2H), 2,74-2,94 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,41 (m, 1H), 1,91-2,04 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,50 (d, J=23,00

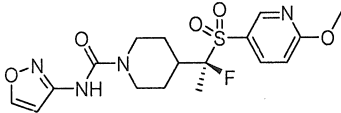
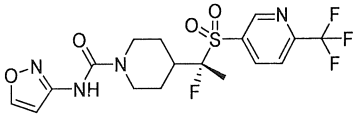
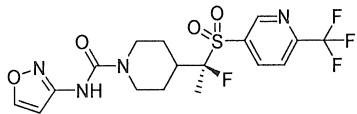
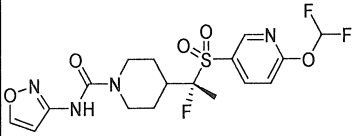
					Hz, 3H), 1,25-1,45 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoethyl)-N-(1H-pyrazol-4-yl)piperidin-1-carboxamid	289	20	435	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 6,97 (t, J=52,00 Hz, 1H), 4,04-4,18 (m, 23H), 3,93 (s, 3H), 2,59-2,76 (m, 2H), 2,23-2,39 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,49 (d, J=23,00 Hz, 3H), 1,18-1,39 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-fluoethyl)-N-(1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxamid	290	20	435	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 6,97 (t, J=52,00 Hz, 1H), 4,04-4,18 (m, 23H), 3,93 (s, 3H), 2,59-2,76 (m, 2H), 2,23-2,39 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,57-1,66 (m, 1H), 1,49 (d, J=23,00 Hz, 3H), 1,18-1,39 (m, 2H)
	(S)-N-(6-cyanopyridin-3-yl)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxamid	291	6	435	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,81 (d, J=2,45 Hz, 1H), 8,11 (dd, J=2,57, 8,68 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,68 Hz, 1H), 7,68-7,85 (m, 4H), 4,18-4,31 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,34-1,62 (m, 5H)
	(R)-N-(6-cyanopyridin-3-yl)-4-(1-fluoro-1-((3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxamid	292	6	435	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,81 (d, J=2,45 Hz, 1H), 8,11 (dd, J=2,57, 8,68 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,68 Hz, 1H), 7,69-7,85 (m, 4H), 4,18-4,31 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,34-1,62 (m, 5H)

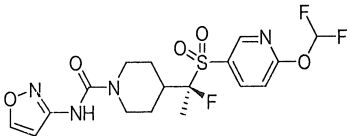
	ridin-1-carboxamit				4H), 4,19-4,32 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,35-1,62 (m, 5H)
	(R)-N-(2-cyanopyridin-4-yl)-4-(1-(3-fluorophenyl)sulfonyl)ethyl)piperidin-1-carboxamit	293	6	435	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,38 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,75 Hz, 1H), 8,05 (d, J=2,08 Hz, 1H), 7,68-7,86 (m, 5H), 4,18-4,30 (m, 3H), 2,80-2,94 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,34-1,62 (m, 5H)
	(R)-N-(2-cyanopyridin-4-yl)-4-(1-(3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)piperidin-1-carboxamit	294	20	435	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,37 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,75 Hz, 1H), 8,06 (d, J=2,20 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=2,20, 5,75 Hz, 1H), 7,05 (t, J=52,00 Hz, 1H), 4,16-4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,79-2,96 (m, 2H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,57 (d, J=23,00 Hz, 3H), 1,32-1,52 (m, 2H)
	4-(1-(3-(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(6-methylpyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	295	6	424	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,80 (d, J=2,45 Hz, 1H), 8,20 (dd, J=2,45, 8,80 Hz, 1H), 7,56-7,81 (m, 4H), 4,09-4,24 (m, 2H), 2,72-2,90 (m, 3H), 2,30-2,49 (m, 4H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,26-1,56 (m, 5H)
	(R)-4-(1-(3-(1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(2-cyanopyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	296	18, 5	482	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 7,97 (d, J=5,99 Hz, 1H), 7,82 (br, s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 4,20-4,31 (m, 2H),

	flopyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit				4,17 (s, 3H), 2,82-3,00 (m, 2H), 2,47-2,63 (m, 1H), 2,06-2,18 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,41-1,73 (m, 5H)
	(R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(2-flopyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	297	20	464	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,38 (s, 1H), 7,96 (d, J=5,87 Hz, 1H), 7,30 (td, J=1,60, 5,84 Hz, 1H), 7,26 (d, J=1,83 Hz, 1H), 6,99 (t, J=52,00 Hz, 1H), 4,24-4,39 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,95 (dt, J=2,57, 13,08 Hz, 2H), 2,49-2,63 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,43-1,69 (m, 5H)
	(S)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(2-methylpyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	298	21	461	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ ppm 8,63 (br s, 1H), 8,23 (d, J=6,85 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, J=6,97 Hz, 1H), 7,02 (t, J=52,00 Hz, 1H), 4,18-4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,87-3,04 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,46-2,58 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 1H), 1,41-1,66 (m, 5H)
	(R)-N-(6-cyanopyridin-3-yl)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)piperidin-1-carboxamit	299	20	471	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,03-9,09 (m, 1H), 8,71-8,77 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (dd, J=2,57, 8,68 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,68 Hz, 1H), 6,99 (t, J=52,00 Hz, 1H), 4,24-4,40 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,96 (dt, J=2,57, 13,08 Hz, 2H), 2,51-2,64 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,44-1,68 (m, 5H)

	(R)-5-(4-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)piperidin-1-carboxamido)picolinamit	300	20	489	¹ H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,70 (t, J=1,47 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (d, J=1,47 Hz, 2H), 6,88 (t, J=52,00 Hz, 1H), 4,14-4,30 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,85 (dt, J=2,38, 13,05 Hz, 2H), 2,39-2,52 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 1H), 1,33-1,57 (m, 5H)
	(R)-4-(1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	301	6	465	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,69 - 8,66 (m, 2H), 8,19 - 8,19 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 4H), 4,32 - 4,25 (m, 4H), 2,85 - 2,83 (m, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,70 - 1,166 (m, 1H), 1,58 - 1,44 (m, 5H)
	4-((R)-1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(2-((S)-1-hydroxyethyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	302	6, 29	454	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,19 - 8,18 (m, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,41 - 7,40 (m, 1H), 5,27 - 5,26 (m, 1H), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,71 - 1,68 (m, 1H), 1,57 - 1,41 (m, 8H)
	4-((R)-1-flo-1-((3-flophenyl)sulfonyl)ethyl)-N-(2-((R)-1-hydroxyethyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	303	6, 29	454	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,19 - 8,18 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 5,27 - 5,26 (m, 1H), 4,63 - 4,61 (m, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 2H), 2,81 - 2,79 (m, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,71 -

					1,68 (m, 1H), 1,52 - 1,23 (m, 8H)
	4-((S)-1-((3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl)-N-(2-((R)-1-hydroxyethyl)pyridin-4-yl)piperidin-1-carboxamit	304	29	490,2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,27 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,00 - 2,80 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,18 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,65 - 1,36 (m, 8H),
	(S)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-(methyl-d ₃)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl-2,2,2-d ₃)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit	305	20	442	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,87 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H), 1,77 - 1,31 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((3-(difluoromethyl)-1-(methyl-d ₃)-1H-pyrazol-4-yl)sulfonyl)-1-floetyl-2,2,2-d ₃)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit	306	20	442	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,87 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H), 1,77 - 1,31 (m, 2H)
	(S)-4-(1-flo-1-((6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamit	307	9	435,0 (M+Na) ⁺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,73 (br s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,24 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,41 - 2,40 (m, 1H),

					2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,69 - 1,65 (m, 1H), 1,56 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 2H)
	(R)-4-(1-(6-methoxypyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamide	308	9	413	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,71 (br s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,75 - 6,74 (m, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,67 - 1,63 (m, 1H), 1,55 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,44 - 1,27 (m, 2H)
	(S)-4-(1-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamide	309	4, 6	451	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,73 (s, 1H), 9,24 - 9,21 (m, 1H), 8,68 - 8,59 (m, 2H), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,68 - 1,51 (m, 4H), 1,47 - 1,34 (m, 2H)
	(R)-4-(1-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamide	310	4, 6	451	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,73 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,64 - 8,59 (m, 2H), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,68 - 1,51 (m, 4H), 1,47 - 1,34 (m, 2H)
	(S)-4-(1-(6-(difluoroethoxy)pyridin-3-yl)sulfonyl)ethyl-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamide	311	14	449	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,88 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 1H), 7,80 (t, J = 71,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,24 - 4,22 (m, 2H),

					2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,49 - 2,31 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,67 - 1,64 (m, 1H), 1,51 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 2H)
	(R)-4-(1-((6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)sulfonyl)-1-fluoethyl)-N-(isoxazol-3-yl)piperidin-1-carboxamide	312	14	449	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,88 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 1H), 7,80 (t, J = 71,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,24 - 4,22 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,49 - 2,31 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,67 - 1,64 (m, 1H), 1,51 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 2H)

Ví dụ 8. Thử nghiệm hoạt tính myosin

Các chất phân tử nhỏ được đánh giá khả năng của chúng để hoạt hóa tác dụng enzym của myosin tim bò bằng thử nghiệm sinh hóa mà thử nghiệm này kết hợp sự giải phóng ADP (adenosin diphosphat) từ myosin bò vào hệ kết hợp enzym gồm có pyruvat kinaza và lactat dehydrogenaza (PK/LDH) và theo dõi mức giảm hấp thụ NADH (ở bước sóng 340nm) là một hàm theo thời gian. PK chuyển hóa ADP thành ATP (adenosin triphosphat) bằng cách chuyển hóa PEP (phosphoenolpyruvat) thành pyruvat. Pyruvat sau đó được chuyển hóa thành lactat bằng LDH bằng cách chuyển hóa NADH (nicotinamit adenin dinucleotit) thành NAD (nicotinamit adenin dinucleotit oxy hóa). Nguồn myosin bò là từ tim bò ở dạng sợi tơ cơ được lọc ra. Trước khi thử nghiệm chất phân tử nhỏ, các sợi tơ cơ bò được đánh giá độ đáp ứng canxi của chúng và nồng độ canxi để đạt được mức hoạt hóa hệ sợi tơ cơ là 50% (pCa₅₀ hoặc pCa = ~ 6) hoặc < 5% (pCa = 10) được chọn là điều kiện cuối cùng để đánh giá tác dụng hoạt hóa của chất phân tử nhỏ. Hoạt tính enzym tổng cộng được đo trong dung dịch đệm chứa PIPES 12 mM (piperazin-N,N'-bis(axit 2-etansulfonic), magie clorua 2mM ở độ pH = 6,8 (đệm PM12). Điều kiện thử nghiệm cuối cùng là sợi tơ cơ tim bò 1mg/mL, PK/LDH 0,4mM, ATP 50uM, 0,1mg/mL BSA (albumin huyết thanh bò), chất chống tạo bọt 10ppm, BME

2mM, NADH 0,5mM, PEP 1,5mM ở nồng độ canxi tự do mong muốn đòi hỏi để đạt được mức hoạt hóa sợi tơ cơ hoặc là 50% hoặc là < 5%.

Dãy nồng độ pha loãng của hợp chất được tạo ra trong DMSO sao cho nồng độ mong muốn cuối cùng của hợp chất sẽ đạt được trong thể tích 100 μ L với nồng độ DMSO cố định là 3,3% (thể tích/thể tích). Đặc trưng, 1 μ L các nồng độ pha loãng lần lượt được bổ sung vào đĩa 384 lỗ để đạt được 10 điểm đáp ứng liều. Sau khi bổ sung 14 μ L dung dịch chứa sợi tơ cơ tim bò, PK/LDH và dung dịch chứa canxi (đạt được độ hoạt hóa mong muốn), phản ứng enzym được bắt đầu bằng cách bổ sung 15 μ L dung dịch chứa ATP, PEP và NADH. Quá trình phản ứng được theo dõi trong thiết bị đọc đĩa PerkinElmer Envision ở nhiệt độ xung quanh bằng các đĩa đáy trong. Thiết bị đọc đĩa có cấu hình để đọc độ hấp thụ ở bước sóng 340nm trong mô hình động học trong 15 phút. Dữ liệu được ghi chép là hệ số góc của đáp ứng hấp thụ so với thời gian. Các hệ số góc của đáp ứng hấp thụ là một hàm số theo thời gian được chuẩn hóa với hệ số góc trên đĩa chứa DMSO. Tốc độ đã chuẩn hóa này sau đó được vẽ đồ thị là một hàm của nồng độ phân tử nhỏ và dữ liệu được chỉnh khớp với hệ hiệu chỉnh bốn thông số bằng phần mềm EXCEL XLfit. Nồng độ tại đó đáp ứng tổng cộng tăng lên ở mức 20 hoặc 50 phần trăm được ghi chép là giá trị AC₂₀ hoặc AC₅₀. Chất bất kỳ không đạt được phần trăm đáp ứng tương ứng ở nồng độ thử nghiệm cao nhất được ghi nhận là giá trị AC₂₀ hoặc AC₅₀ cao hơn nồng độ thử nghiệm cao nhất (tức là, giá trị AC₅₀ > 50 μ M).

Bảng 2. Mức hoạt hóa myosin của hợp chất được chọn^a

Số thứ tự của hợp chất	Mức hoạt hóa myosin
1	+
2	+++
3	+++
4	++
5	++
6	++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+
11	++

12	+
13	+
13.1	++
14	+++
15	+++
16	++
17	+++
18	+++
19	+
20	+++
21	+
22	+
23	++
24	++
25	++
26	++
27	+
28	++
29	+
30	++
31	++
32	+++
33	+
34	+
35	+++
36	+
37	+++
38	+
39	+
40	+++
40	+

42	+++
43	+++
44	+
45	+++
46	++
47	++
48	++
49	++
50	++
51	++
52	++
53	+++
54	++
55	++
56	+++
57	++
58	+
59	++
60	++
61	++
62	+
63	++
64	++
65	++
66	++
67	++
68	+
69	++
70	++
71	++
72	+++

73	++
74	+++
75	++
76	++
77	++
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	++
84	+
85	+
86	++
87	+
88	+
89	+
90	+
91	++
92	++
93	++
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	++
102	+
103	++

104	+
105	+++
106	++
107	++
108	++
109	+
110	++
111	++
112	++
113	+
114	+++
115	++
116	+++
117	++
118	+++
119	++
120	++
121	+
122	+++
123	++
124	+
125	+
126	++
127	++
128	++
129	+++
130	++
131	+
132	+
133	++
134	++

135	+
136	+
137	+++
138	+
139	+
140	+++
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	++
147	+
148	+
149	++
150	+
151	++
152	++
153	+
154	+
155	++
156	+
157	+++
158	+++
159	++
160	++
161	+
162	+
163	+
164	+++
165	+++

166	++
167	+++
168	+++
169	+++
170	+++
171	++
172	+
173	+
174	+++
175	+++
176	+
177	+
178	+++
179	+++
180	++
181	++
182	+++
183	++
184	++
185	+
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	++
191	+++
192	+++
193	+++
194	++
195	++
196	++

197	+++
198	+
199	+
200	++
201	+
202	+++
203	+++
204	+
205	+++
206	+++
207	+++
208	++
209	++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+
215	++
216	+++
217	+++
218	++
219	+
220	+
221	++
222	+
223	+
224	++
225	++
226	+
227	+

228	++
229	+
230	+
231	+
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
236	++
237	+
238	+
239	++
240	++
241	+
242	++
243	++
244	+
245	++
246	++
247	+
248	+
249	++
250	++
251	++
252	++
253	+++
254	+
255	++
256	++
257	+
258	+

259	+++
260	++
261	+
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	++
267	+++
268	+++
269	++
270	+++
271	++
272	+
273	++
274	+++
275	+++
276	+++
277	+++
278	+++
279	+
280	+
281	++
282	++
283	++
284	+++
285	+
286	+
287	+++
288	++
289	++

290	++
291	+
292	++
293	+
294	++
295	+
296	+++
297	+++
298	+
299	+++
300	++
301	++
302	+
303	+
304	+
305	+
306	+++
307	+
308	++
309	+
310	++
311	+
312	+++

^a +++ thể hiện giá trị hoạt hóa myosin $AC_{20} < 2\mu M$; ++ thể hiện giá trị hoạt hóa myosin AC_{20} nằm trong khoảng từ $2\mu M - 5\mu M$; + thể hiện giá trị hoạt hóa myosin $AC_{20} > 5\mu M$.

Tính chọn lọc đối với sợi tơ cơ xương thỏ được đánh giá như mô tả trên, ngoại trừ việc nguồn myosin là myosin xương cố định từ thỏ ở dạng sợi tơ cơ. Đáp ứng liều đối với sợi tơ cơ xương của thỏ cũng được xác định như mô tả trên.

Ví dụ 9. Thử nghiệm khả năng co của tế bào cơ tim

Khả năng co của tế bào cơ tâm thất của chuột trưởng thành được xác định bằng phương pháp phát hiện sườn bằng hệ thống đo khả năng co IonOptix. Các phần chia chứa tế bào cơ trong đệm Tyrode (NaCl 137mM, KCl 3,7mM, $MgCl_2$ 0,5mM, $CaCl_2$

1,5mM, HEPES 4mM, glucoza 11mM) được đặt trong ngăn chứa dịch (Series 20 RC-27NE; Warner Instruments), để cho dính vào phiến kính, và sau đó truyền dịch với đệm Tyrode 37°C. Tế bào cơ tim được nhận kích thích ở 1Hz và 10V. Chỉ các tế bào cơ tim có vân khía rõ ràng, ổn định trước khi điều nhịp, có chiều dài tế bào là 120-180 micron, phân suất co ngắn sợi cơ cơ sở bằng 3-8% của chiều dài tế bào, và có vận tốc co lớn hơn 100 micron/giây là được sử dụng cho thử nghiệm đo khả năng co. Để xác định đáp ứng với hợp chất, đầu tiên tế bào cơ tim được truyền dịch trong 60 giây bằng đệm Tyrodes sau đó 5 phút là hợp chất và 140 giây rửa trôi thuốc với đệm Tyrodes. Dữ liệu được ghi chép liên tục bằng phần mềm IonOptix. Dữ liệu về khả năng co được phân tích bằng phần mềm Ionwizard (IonOptix). Đối với mỗi tế bào, 10-20 lần co nhanh được tính giá trị trung bình và so sánh với trạng thái cơ sở (không có hợp chất) và tình trạng bệnh được điều trị bằng hợp chất. Hoạt tính của hợp chất được đo bởi tác động lên phân suất co ngắn sợi cơ (FS), trong đó phân suất co ngắn sợi cơ là tỷ số của độ dài tối đa của tế bào khi co chia cho độ dài tế bào cơ sở được chuẩn hóa là mức 100% của tế bào không được điều trị.

Bảng 3. Mức tác động co tế bào cơ tim bởi hợp chất được chọn^a

Số thứ tự của hợp chất	Hoạt tính ở 10 uM	Hoạt tính ở 3,0 uM	Hoạt tính ở 1,0 uM
5	+++		++
6	++		
7	++		++
18			+++
20		++	+
32			++
129		+++	
149		++	
246		+++	
287		++	++

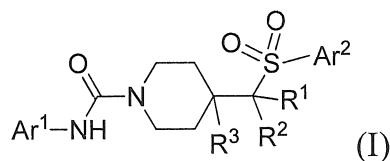
^a + thể hiện tác động phân suất co ngắn sợi cơ ban đầu <20% so với mức cơ sở. ++ thể hiện tác động phân suất co ngắn sợi cơ ban đầu nằm trong khoảng từ 20% đến

50% so với mức cơ sở. +++ thể hiện tác động phân suất cơ ngắn sợi cơ cao hơn 50% so với mức cơ sở.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ nhằm mục đích làm hiểu rõ ràng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rõ rằng có thể thực hiện một số thay đổi và điều chỉnh trong phạm vi yêu cầu bảo hộ. Ngoài ra, mỗi tài liệu tham khảo cung cấp được đưa vào đây bằng cách viện dẫn giống như mỗi tài liệu tham khảo được viện dẫn riêng biệt. Khi có sự mâu thuẫn giữa sáng chế và tài liệu tham khảo được cung cấp trong đây, đơn sáng chế sẽ được ưu tiên.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Ar^1 được chọn từ nhóm gồm pyridyl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, isothiazolyl, và thiazolyl, mỗi trong số các hợp chất này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^a ;

Ar^2 được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridyl, pyrazolyl, và pyrazolo[1,5-a]pyridyl, mỗi trong số các hợp chất này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R^b ;

mỗi R^1 và R^2 độc lập là thành phần được chọn từ nhóm bao gồm H, F, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 đoteroalkyl, và C_1 - C_4 haloalkyl; hoặc tùy ý R^1 và R^2 có thể kết hợp để tạo ra nhân vòng cacbon C_3 - C_5 tùy ý được thế bằng một hoặc hai F;

R^3 là thành phần được chọn từ nhóm bao gồm H, F, OH và C_1 - C_4 alkyl;

mỗi R^a độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 hydroxyalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 haloalkoxy, $-COR^{a1}$, $-CO_2R^{a1}$, $-SO_2R^{a1}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, và $-CONR^{a1}R^{a2}$, trong đó mỗi R^{a1} và R^{a2} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_4 alkyl hoặc tùy chọn R^{a1} và R^{a2} khi được gắn với nguyên tử nitơ kết hợp để tạo ra vòng có từ 4 đến 6 cạnh; hoặc tùy ý, hai phần tử thế R^a trên các nguyên tử liên kề trong vòng kết hợp để tạo ra vòng có từ 5 đến 6 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N và S; và

mỗi R^b độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 đoteroalkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 haloalkoxy, C_3 - C_6 xycloalkyl, $-NR^{b1}R^{b2}$, $-COR^{b1}$, $-CO_2R^{b1}$, $-SO_2R^{b1}$, $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$, $-CONR^{b1}R^{b2}$, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng C_1 - C_4 alkyl, và trong đó mỗi R^{b1} và R^{b2} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_4 alkyl hoặc tùy ý R^{b1} và R^{b2} khi được gắn với nguyên tử nitơ được kết hợp để tạo ra vòng có 4 đến 6

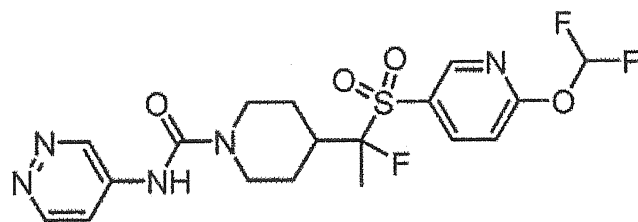
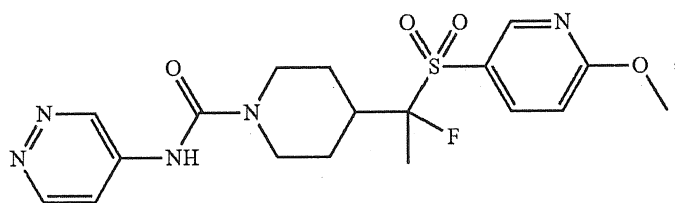
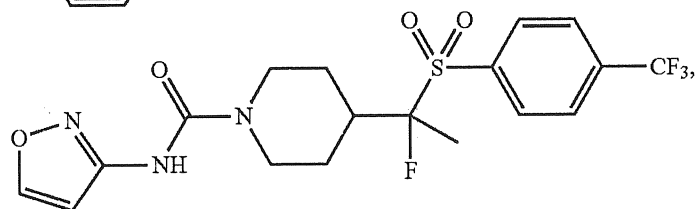
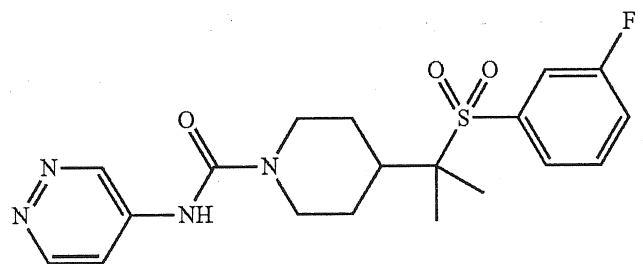
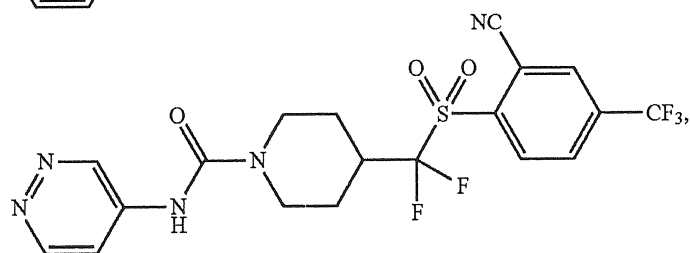
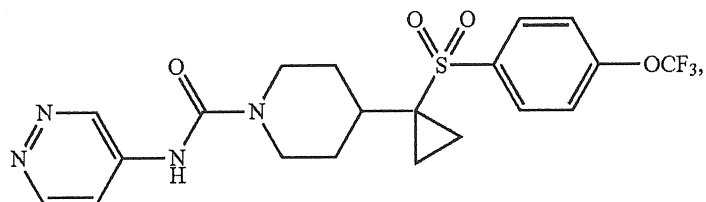
cạnh; hoặc tùy ý, hai phần tử thể R^b trên các nguyên tử liên kề trong vòng được kết hợp để tạo ra vòng có 5 đến 6 cạnh có 0, 1 hoặc 2 nguyên tử trong vòng được chọn từ O, N và S.

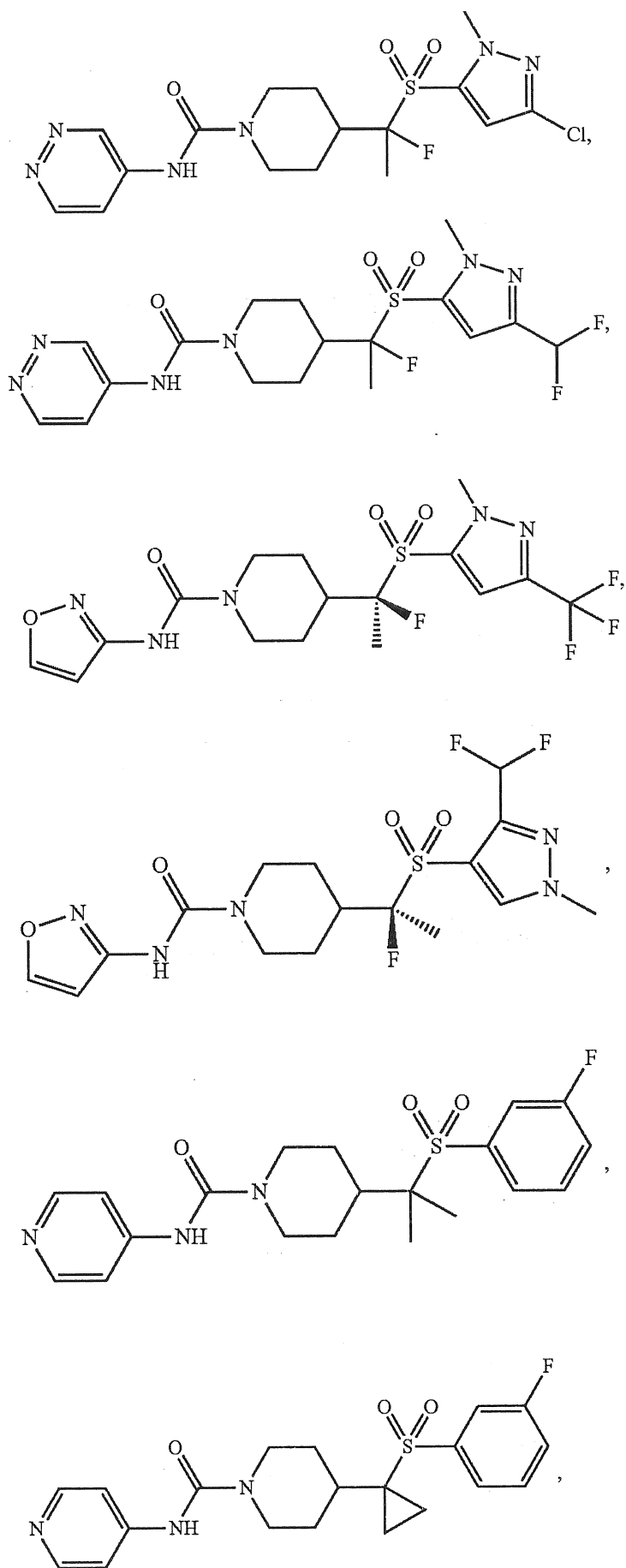
2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^1 tùy ý được thể bằng từ 1 đến 2 nhóm R^a .
3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^2 tùy ý được thể bằng từ 1 đến 3 nhóm R^b .
4. Hợp chất theo điểm 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^b được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 alkoxy và C_1 - C_4 haloalkoxy.
5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm H, F và CH_3 .
6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, F và CH_3 .
7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi nhóm gắn vào đó tạo ra vòng xyclopropan hoặc xyclobutan.
8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 là không giống nhau và ít nhất một trong số R^1 và R^2 được chọn từ F và CH_3 .
9. Hợp chất theo điểm 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nguyên tử cacbon mang R^1 và R^2 có cấu hình R.
10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H hoặc F.
11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^1 là 4-pyridinyl và Ar^2 là phenyl, được thể bởi từ 1 đến 3 nhóm R^b .
12. Hợp chất theo điểm 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là F.

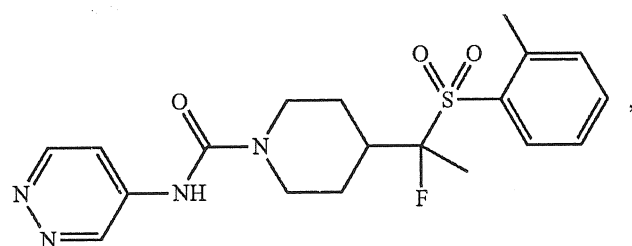
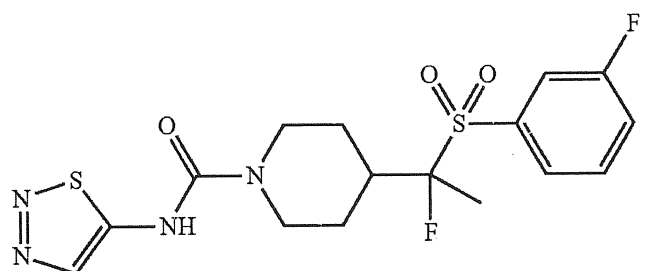
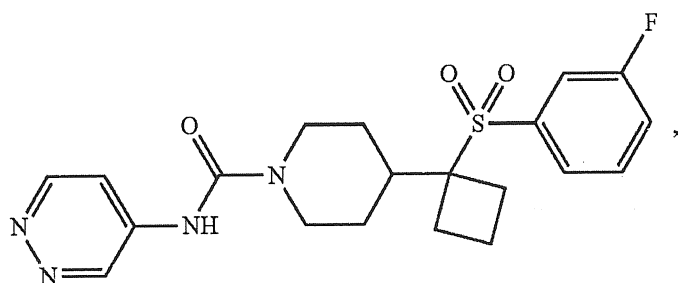
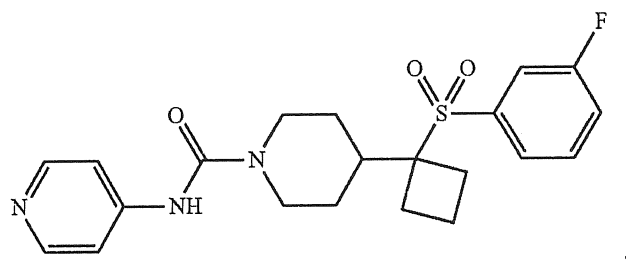
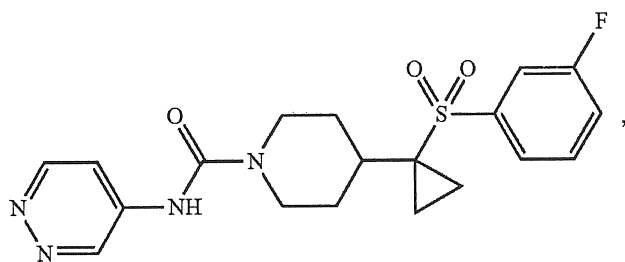
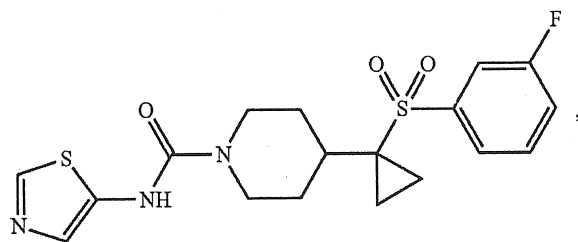
13. Hợp chất theo điểm 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là CH_3 .
14. Hợp chất theo điểm 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, R^1 là CH_3 và R^2 là F.
15. Hợp chất theo điểm 14, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nguyên tử cacbon mang R^1 và R^2 có cấu hình hóa học lập thể R.
16. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^1 là 4-pyridazinyl và Ar^2 là phenyl, được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^b .
17. Hợp chất theo điểm 16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là F.
18. Hợp chất theo điểm 16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là CH_3 .
19. Hợp chất theo điểm 16, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, R^1 là CH_3 và R^2 là F.
20. Hợp chất theo điểm 19, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nguyên tử cacbon mang R^1 và R^2 có cấu hình hóa học lập thể R.
21. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Ar^1 được chọn từ nhóm bao gồm 1,2,3-thiadiazol-5-yl, isothiazol-5-yl, và thiazol-5-yl, mỗi nhóm tùy chọn được thế bằng một nhóm R^a .
22. Hợp chất theo điểm 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là F.
23. Hợp chất theo điểm 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, và mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là CH_3 .
24. Hợp chất theo điểm 21, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, R^1 là CH_3 và R^2 là F.

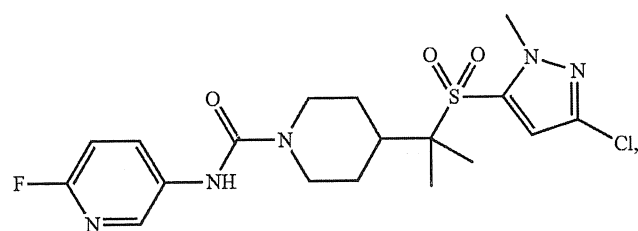
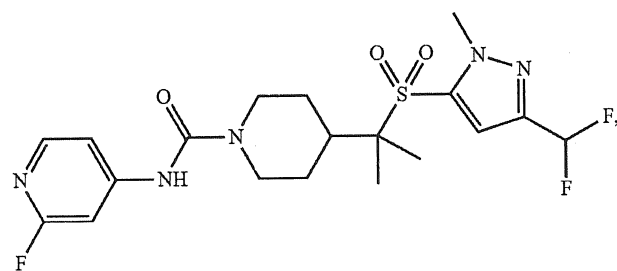
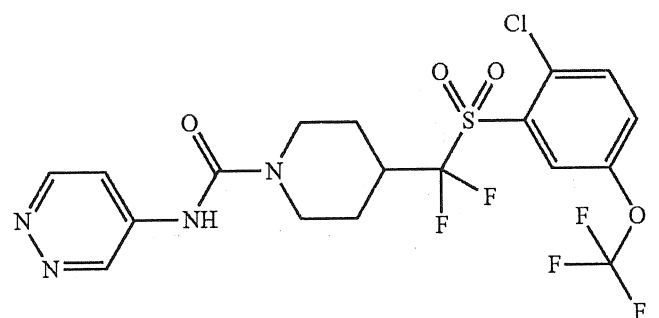
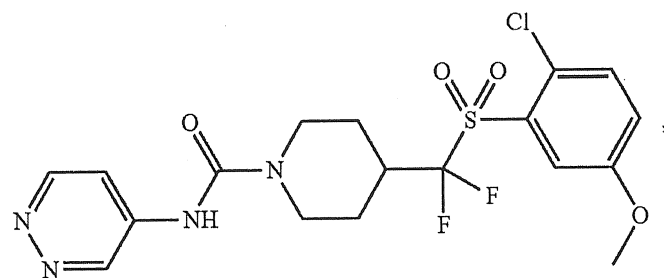
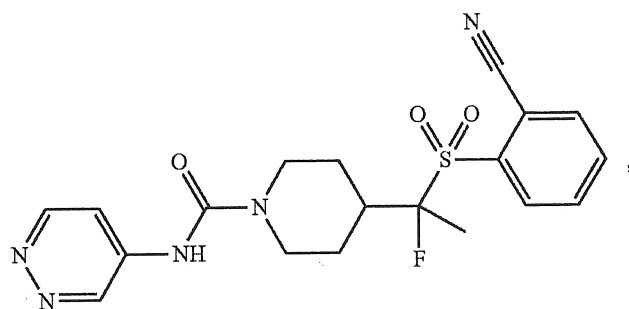
25. Hợp chất theo điểm 24, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nguyên tử cacbon mang R^1 và R^2 có cấu hình hóa học lập thể R.

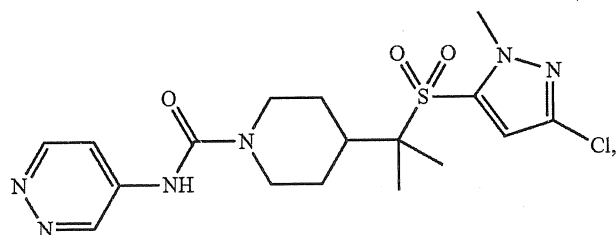
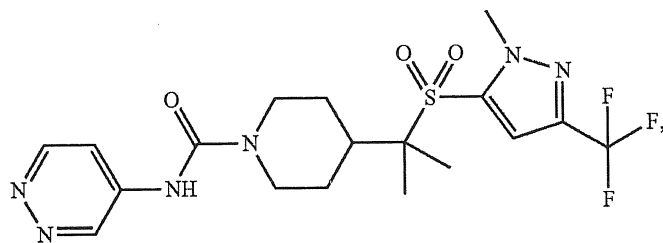
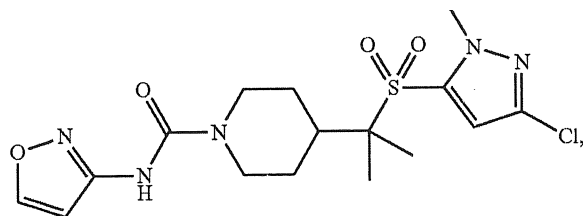
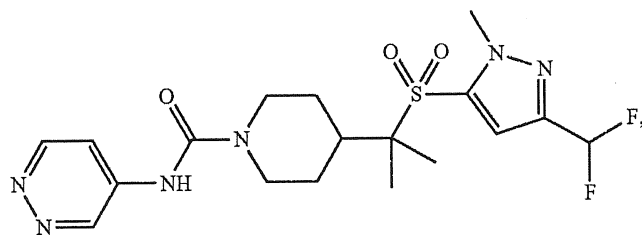
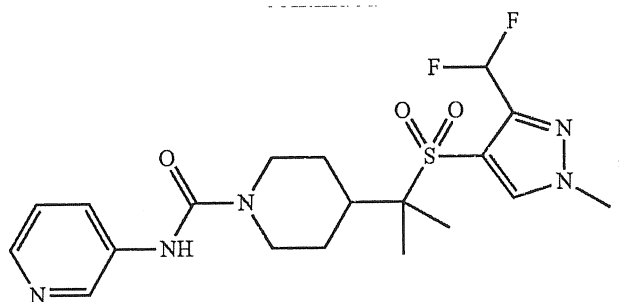
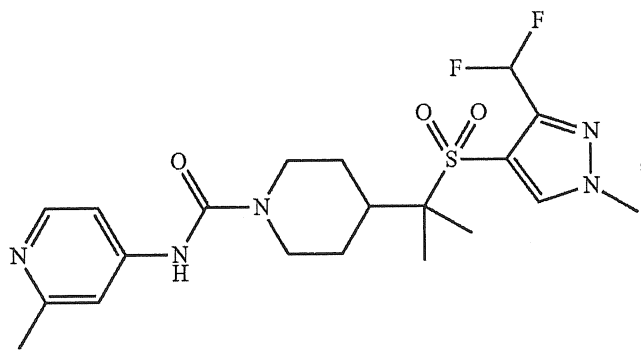
26. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

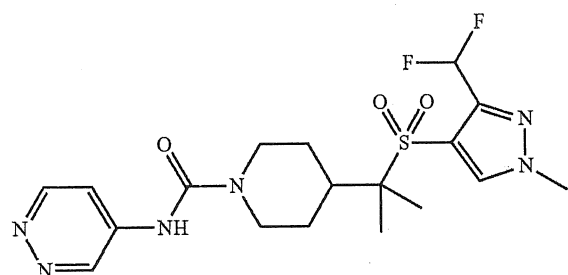
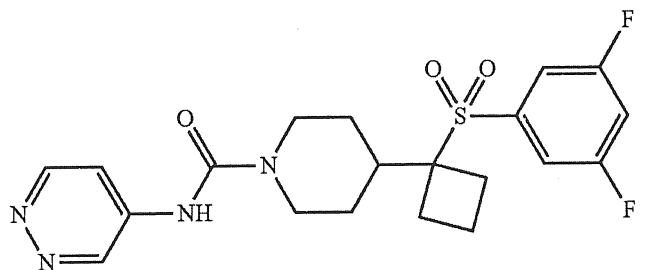
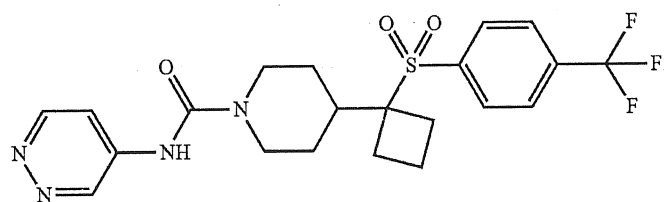
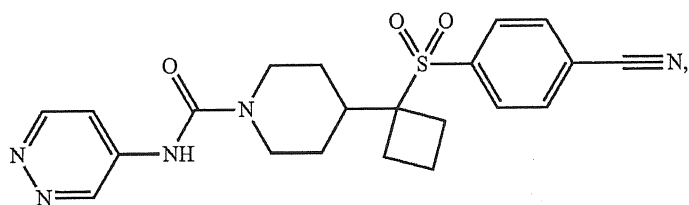
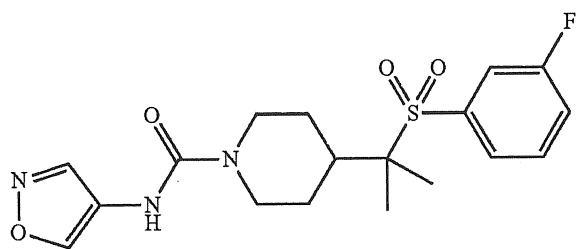
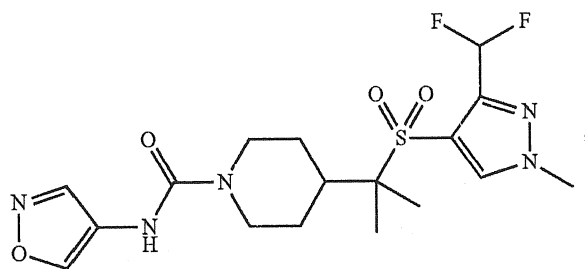


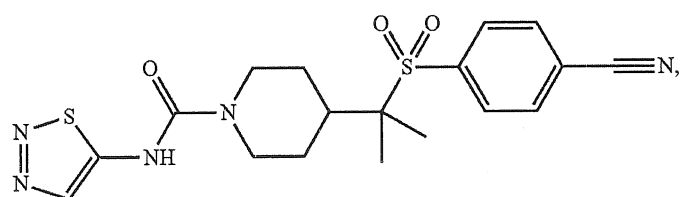
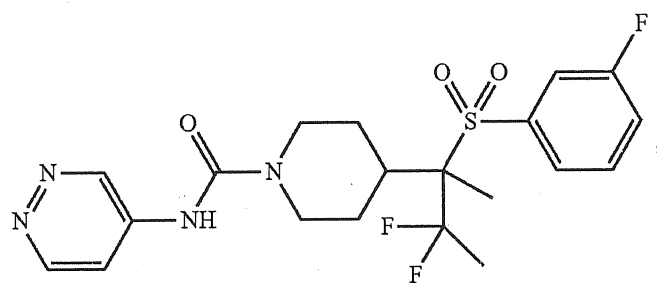
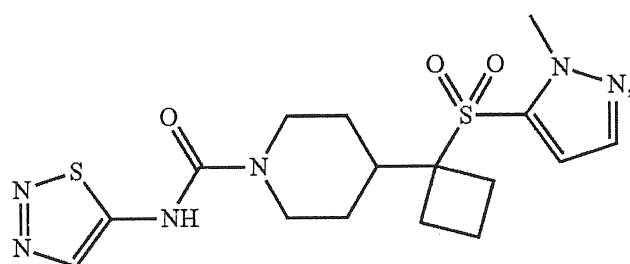
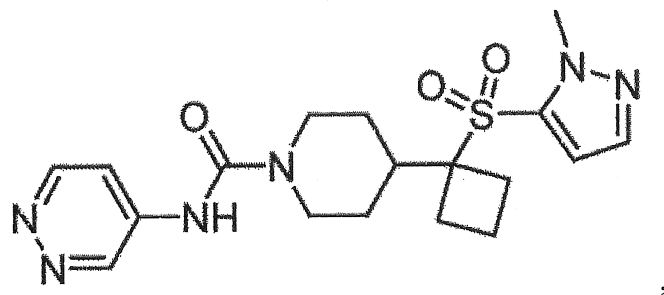
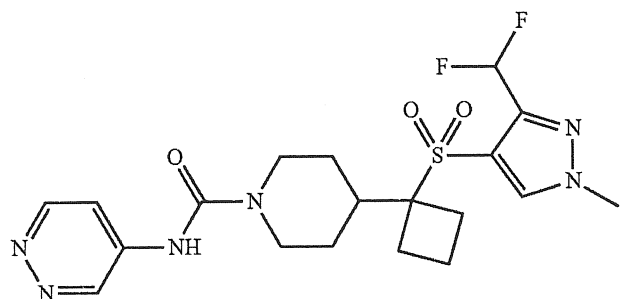
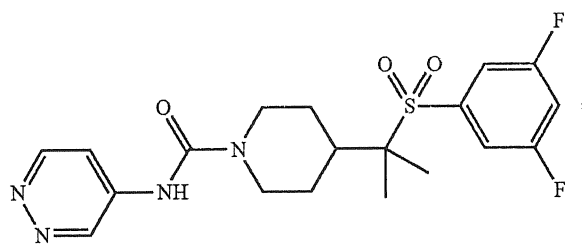


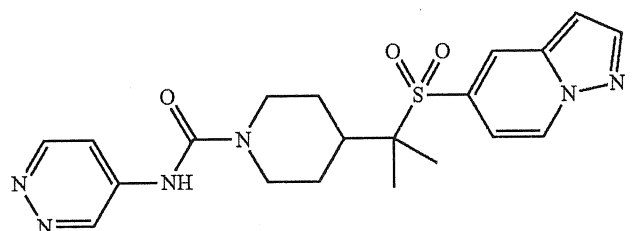
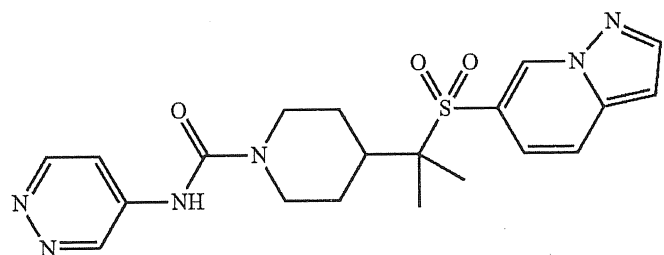
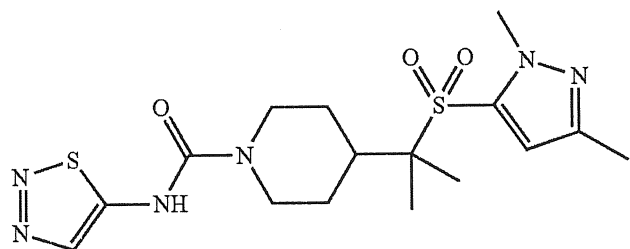
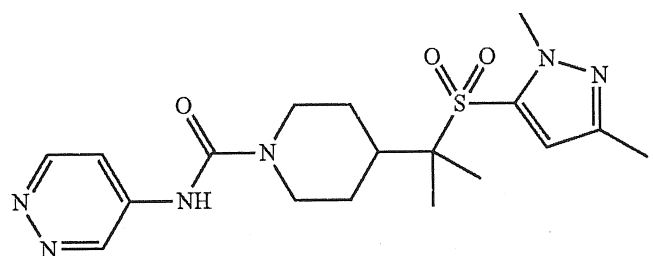
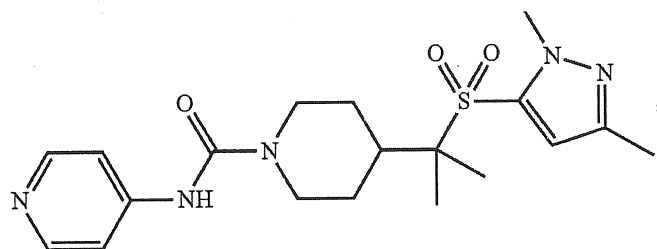
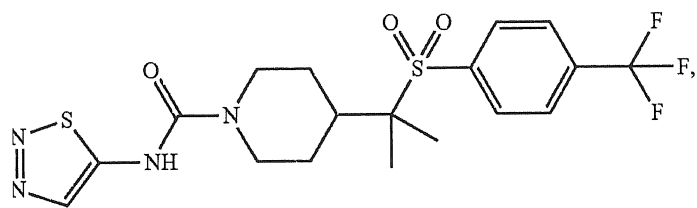


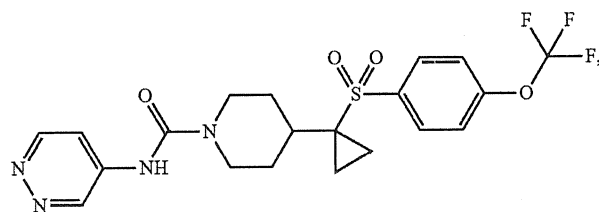
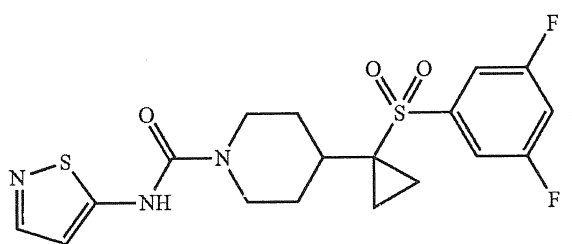
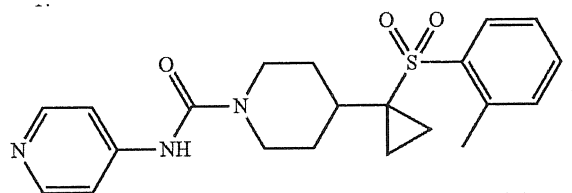
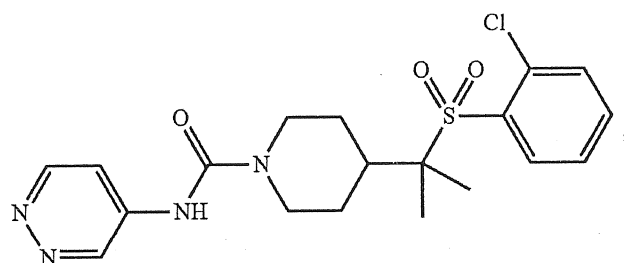
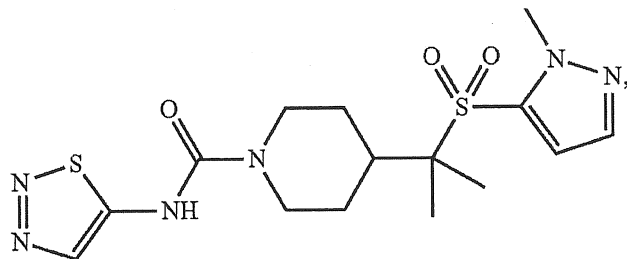
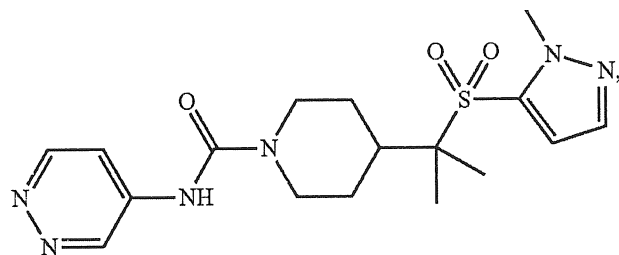


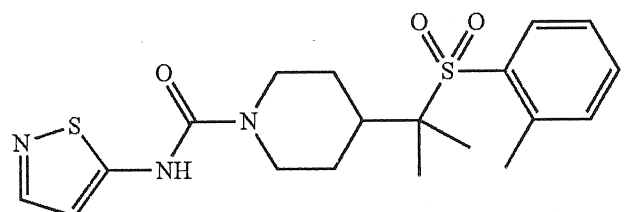
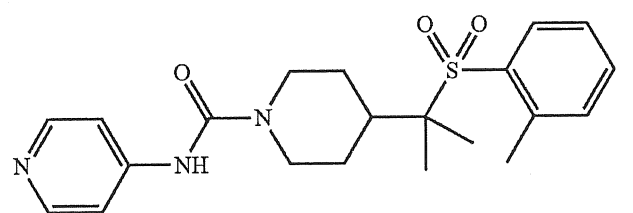
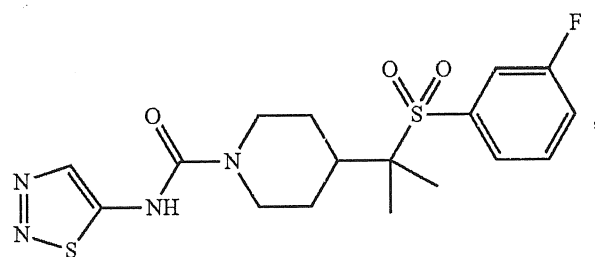
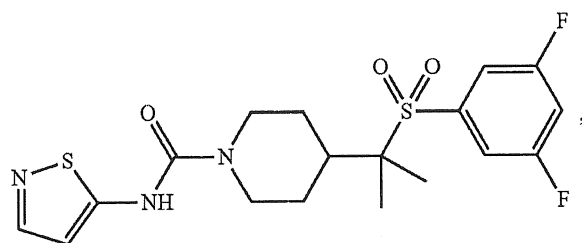
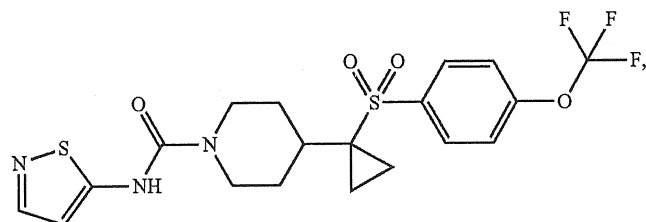
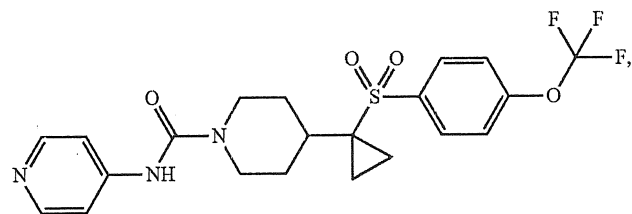


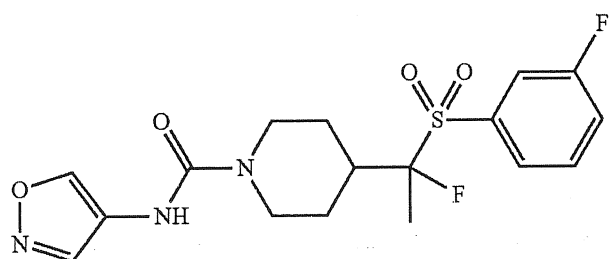
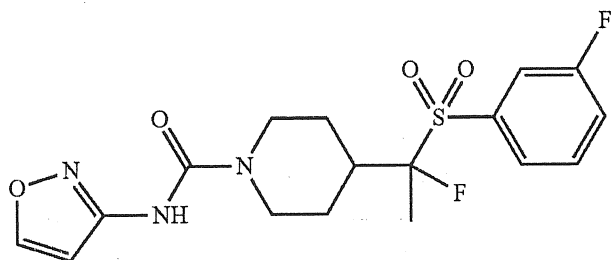
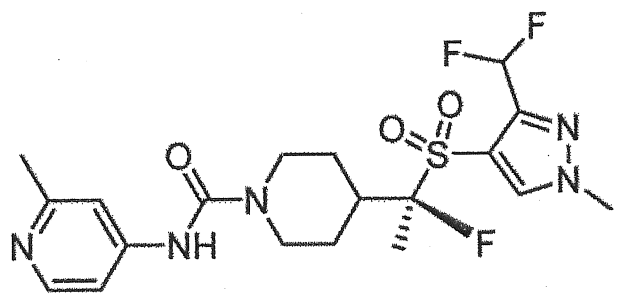
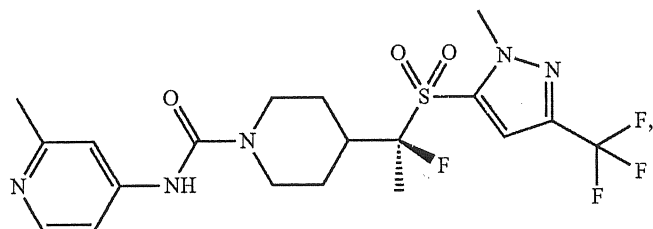
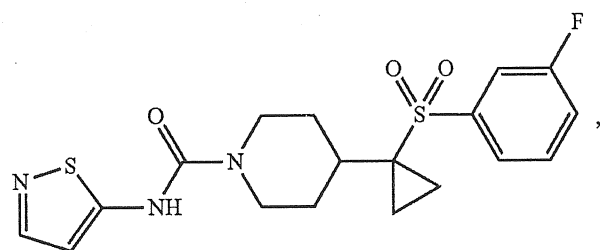
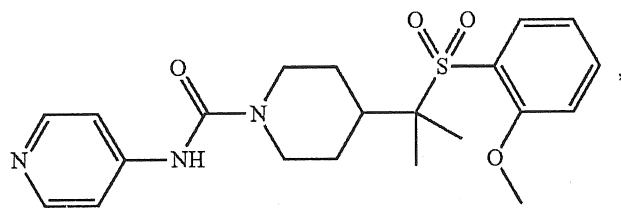


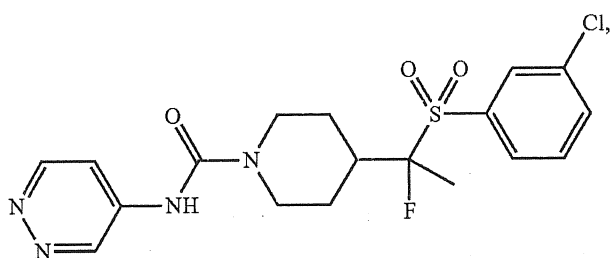
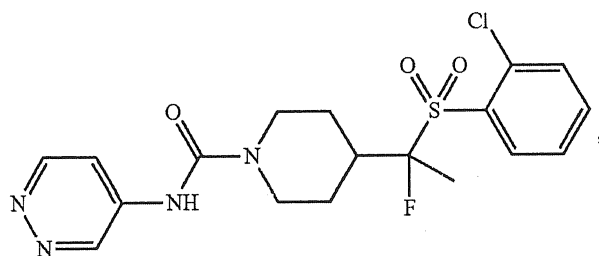
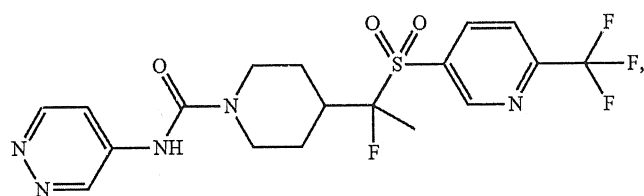
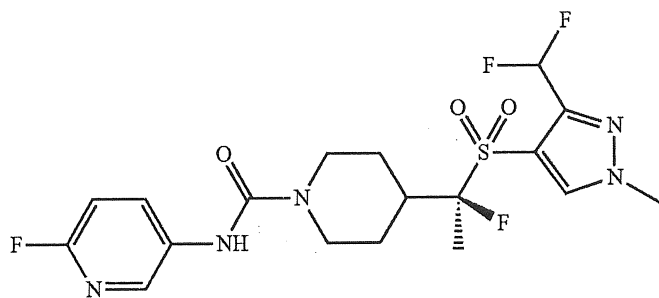
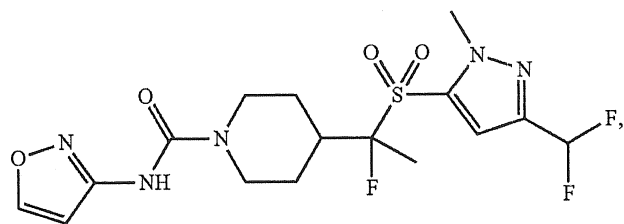


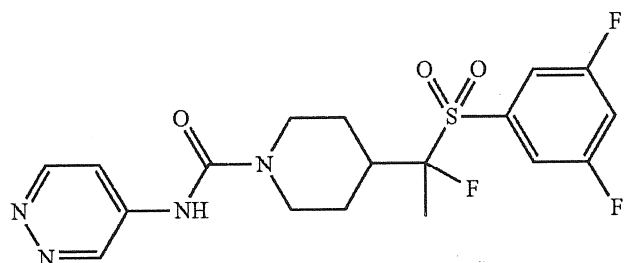
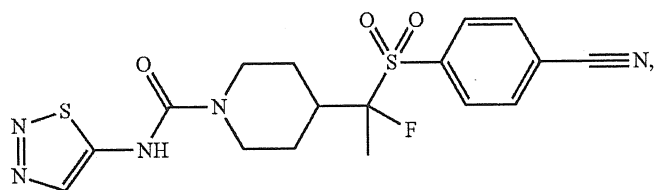
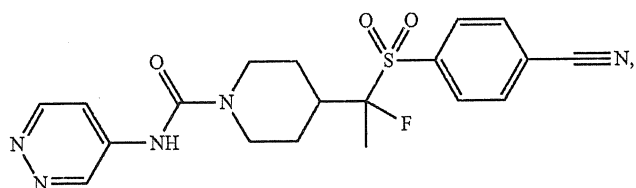
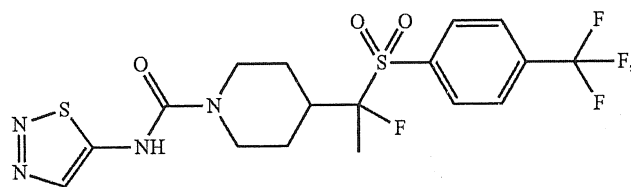
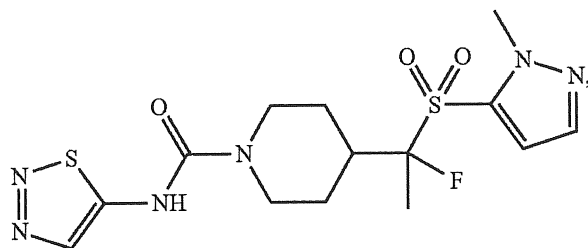
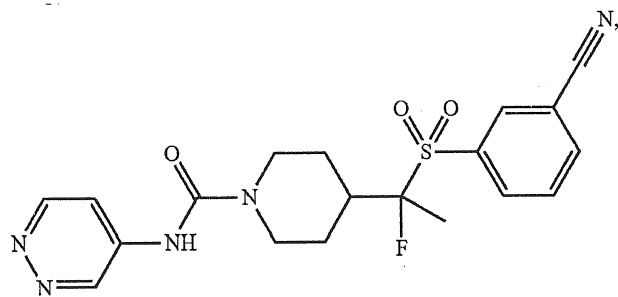


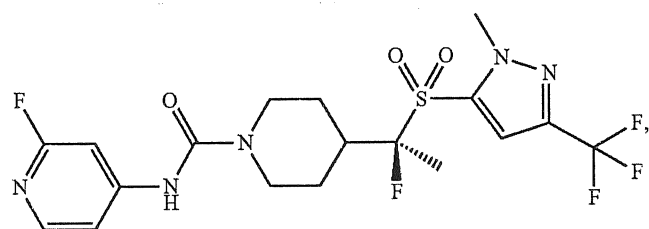
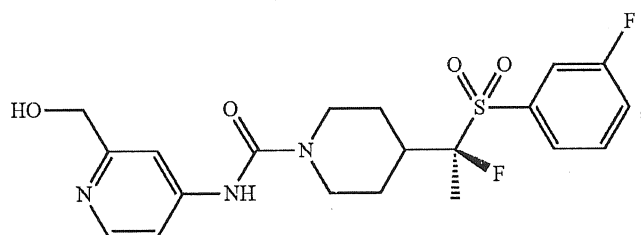
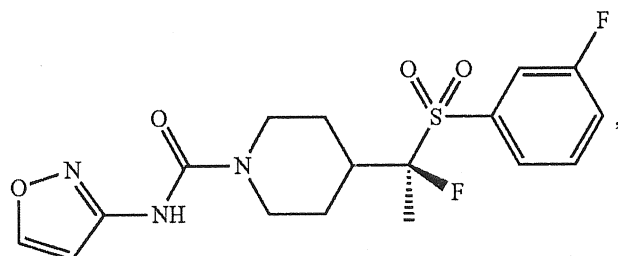
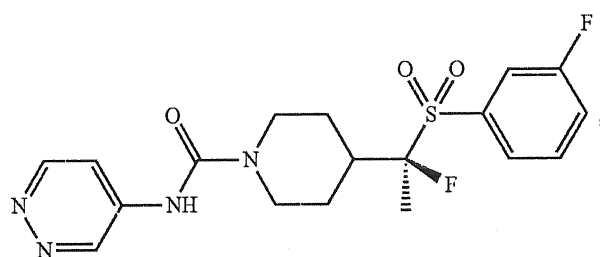
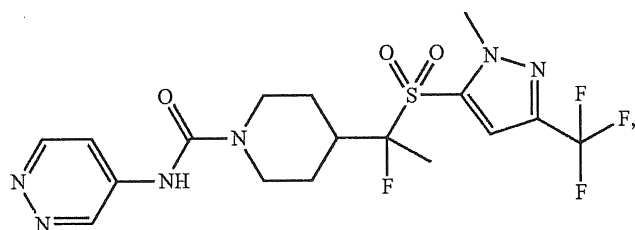
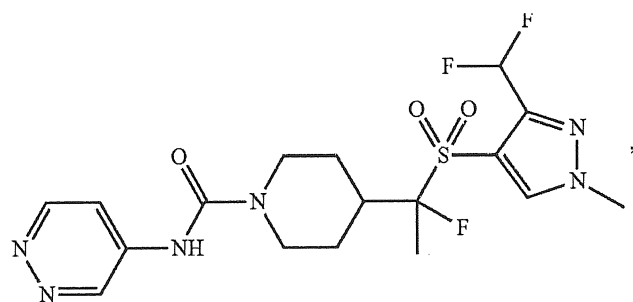


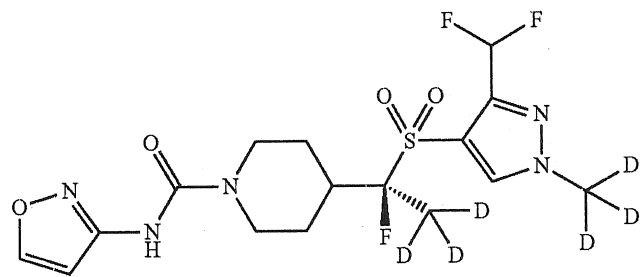
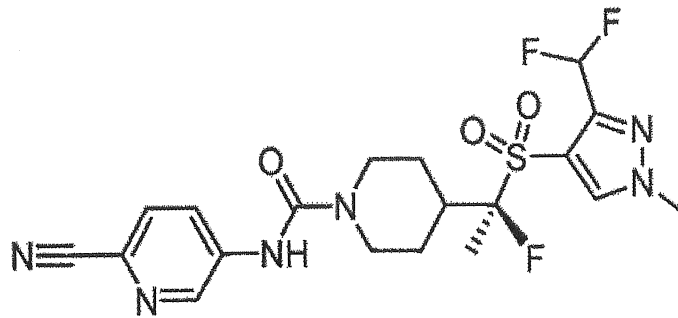
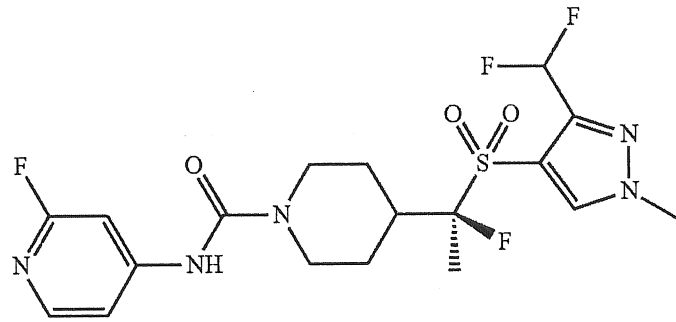




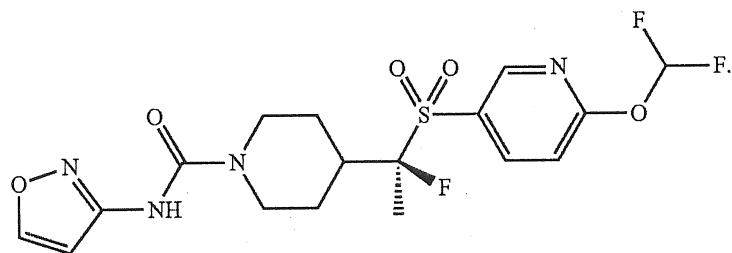




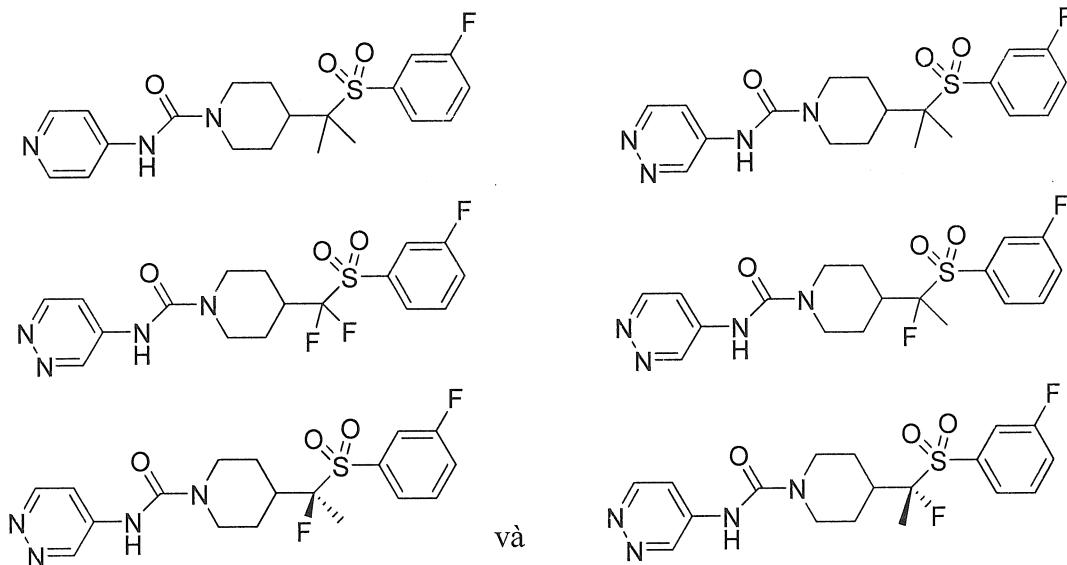




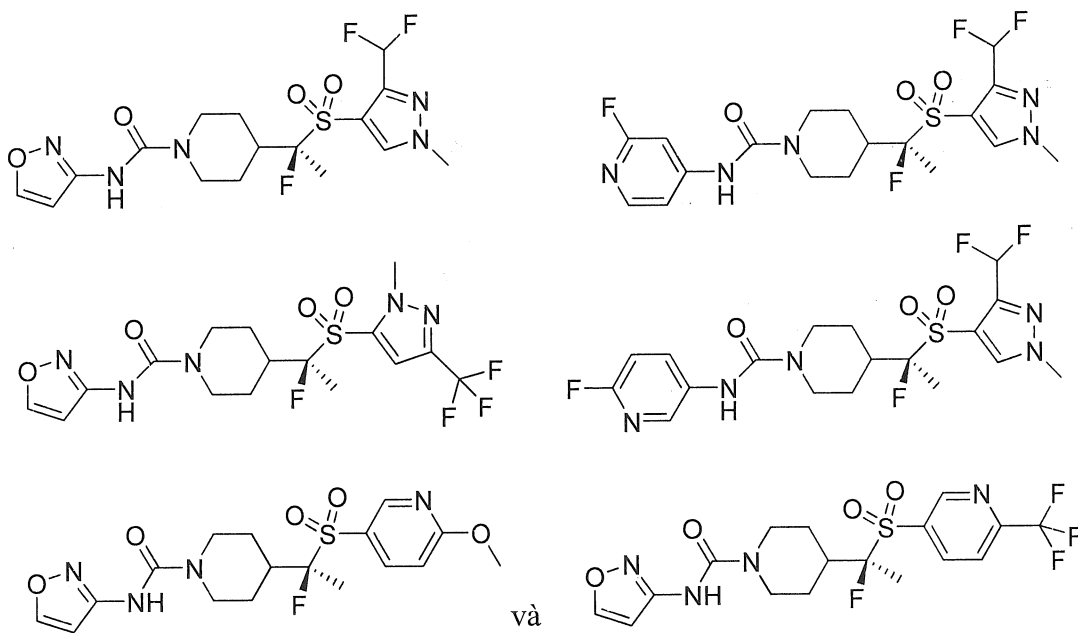
và



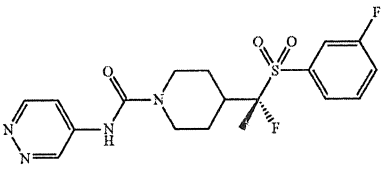
27. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:



28. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

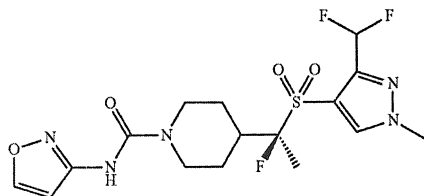


29. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng.

30. Hợp chất có công thức  hoặc muối được dụng của nó.

31. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 30, hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng.

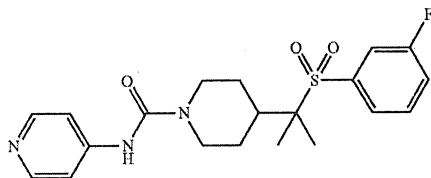
32. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

33. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 32, hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng.

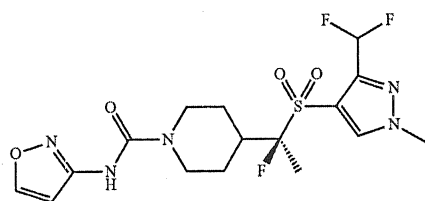
34. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

35. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 34 hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.

36. Hợp chất theo điểm 32, trong đó hợp chất này là:



37. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 36, hoặc muối được dụng của nó và tá dược được dụng.

Fig.1A

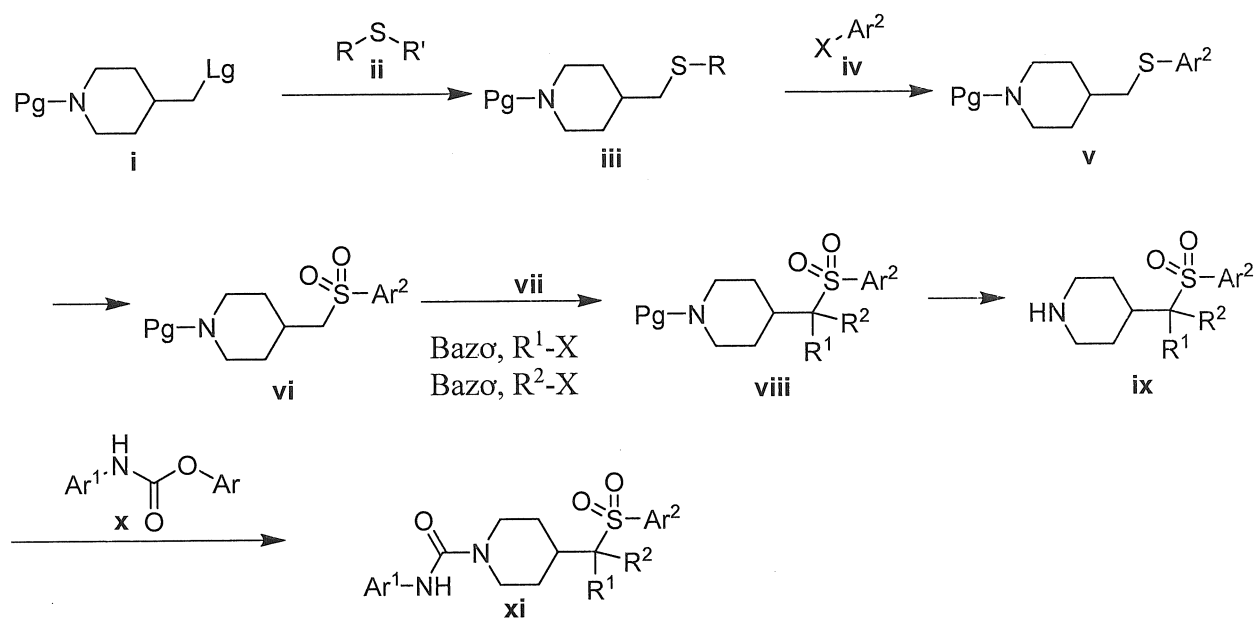


Fig.1B

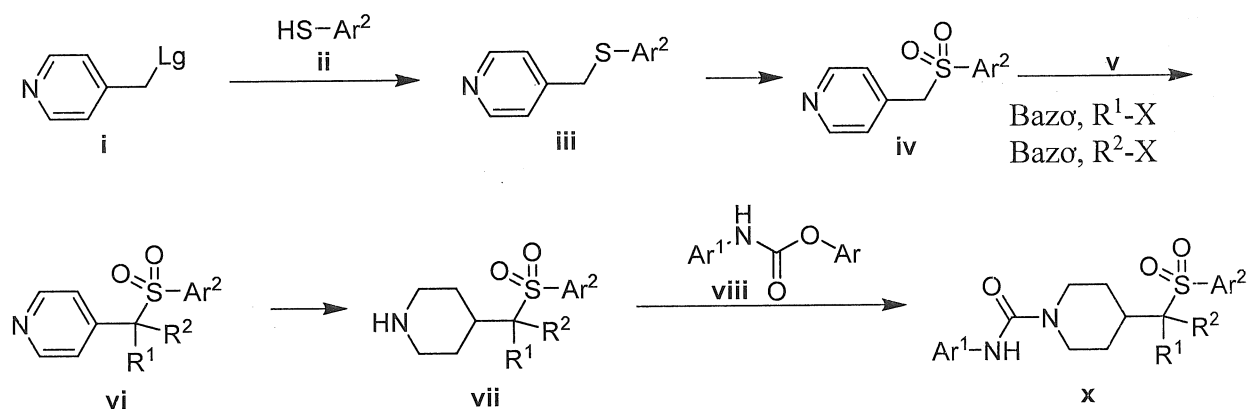


Fig.1C

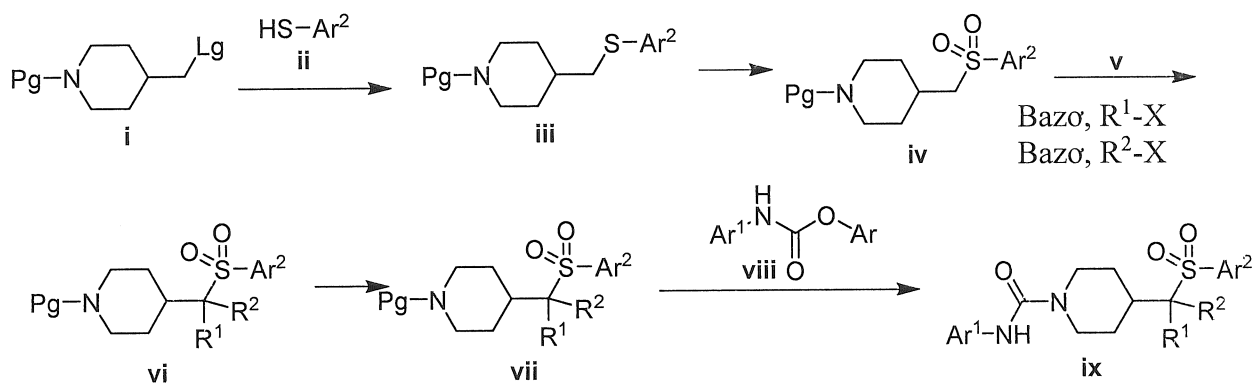


Fig.1D

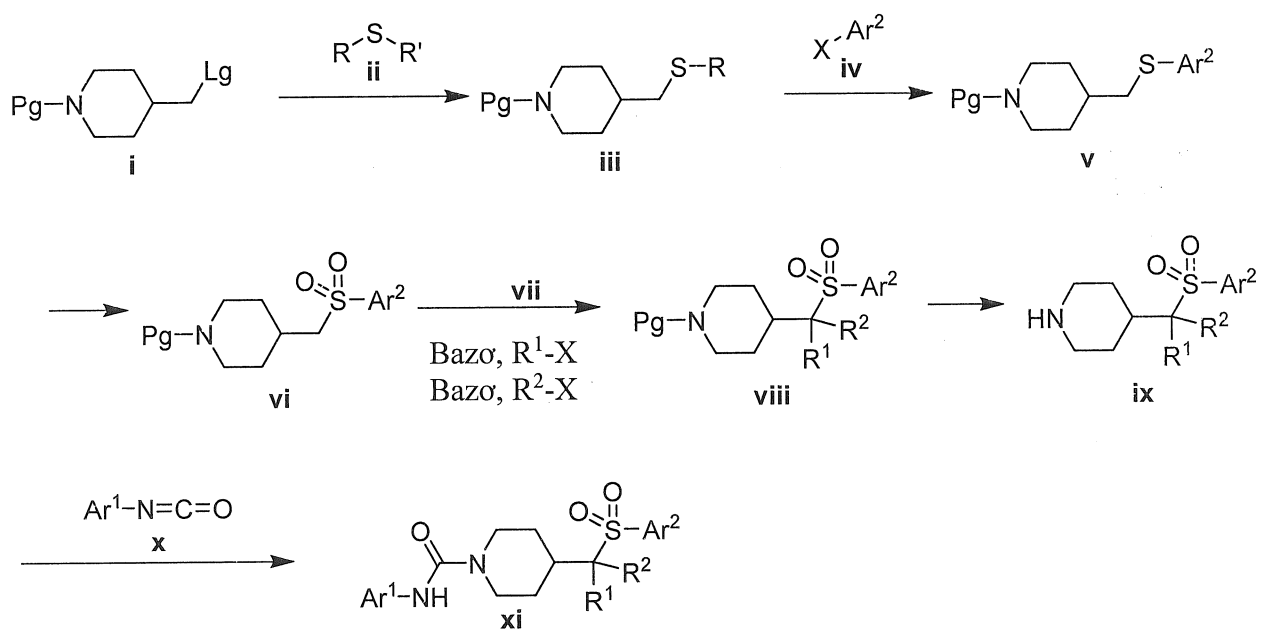


Fig.1E

