



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0048638
(51)^{2021.01} C07D 417/14; C07D 413/14; A61K (13) B
31/497; A61K 31/506

(21) 1-2022-03365 (22) 22/12/2020
(86) PCT/KR2020/018929 22/12/2020 (87) WO2021/133035 01/07/2021
(30) 10-2019-0173487 23/12/2019 KR
(45) 25/07/2025 448 (43) 26/09/2022 414A
(73) LG CHEM, LTD. (KR)
128, Yeoui-daero Yeongdeungpo-gu Seoul 07336, Republic of Korea
(72) YOON, Seung Hyun (KR); JOO, Hyun Woo (KR); SEO, Bo Kyung (KR); LEE, Eun
Jin (KR); JUNG, Jin Young (KR); YOON, Su Young (KR); CHO, Woo Young (KR).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẤT DẪN XUẤT AMINO ARYL HỮU ÍCH LÀM CHẤT ỨC CHẾ
ĐIAXYLGLYXEROL AXYLTRANSFERAZA 2 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(21) 1-2022-03365

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dẫn xuất amino aryl, được thể hiện bằng công thức hóa học (1) và có hoạt tính ức chế diacylglycerol acyltransferase 2 (DGAT2), dược phẩm chứa nó làm hoạt chất, và mô tả việc sử dụng nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dẫn xuất amino aryl được thể hiện bằng Công thức (1) có hoạt tính ức chế đối với diacylglycerol acyltransferase 2 (DGAT2), được phẩm chứa nó làm hoạt chất, và mô tả việc sử dụng nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc nâng cao mức sống theo sự phát triển kinh tế thường xuyên tiêu thụ các thực phẩm ăn liền, và các thay đổi về thói quen ăn uống các khẩu ăn từ thịt đã gây ra sự tích tụ quá nhiều năng lượng calo trong cơ thể. Các thay đổi về nhu cầu ăn uống của con người hiện nay cũng khiến làm giảm mức tiêu hao năng lượng do sự lười vận động, dẫn đến một tỷ lệ đáng lo ngại về các bệnh chuyển hóa như bệnh béo phì, chứng tăng lipid máu, bệnh tiểu đường, bệnh tim mạch và bệnh động mạch vành. Đặc biệt, bệnh béo phì là một trong những bệnh gia tăng nhanh chóng và được cho là nguyên nhân gây ra các bệnh chuyển hóa như bệnh tiểu đường. Việc nghiên cứu phát triển các chất trị liệu dùng cho các bệnh chuyển hóa bởi việc kiểm soát các chức năng của các enzym có liên quan tới con đường sinh tổng hợp của các triglycerit mà là nguyên nhân chính gây bệnh béo phì là đang thu hút sự chú ý.

Các chất béo trung tính, như triglycerit (TG), đóng một vai trò rất quan trọng đối với chức năng lưu trữ như một nguồn cung cấp năng lượng trong cơ thể. Tuy nhiên, khi các chất béo bị tích tụ quá mức trong các cơ quan hoặc các mô, chúng có thể gây ra bệnh béo phì, chứng tăng triglycerit trong máu, bệnh gan nhiễm mỡ, v.v., gây ra một loạt các bệnh nghiêm trọng như bệnh tiểu đường, chứng xơ cứng động mạch, các bất thường về trao đổi chất và sự suy giảm chức năng của các cơ quan. Diacylglycerol acyltransferase mà là một enzym quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp triglycerit được tìm thấy trong các mô khác nhau của động vật có vú, và là một enzym tổng hợp TG bởi việc gắn kết acyl-CoA béo vào nhóm hydroxyl của diacylglycerol trong bước cuối cùng của con đường

glyxerol phosphat mà là con đường chính để tổng hợp triglyxerit. Hiện tại, đã biết hai đến isoform là DGAT1 và DGAT2. Mặc dù các chức năng sinh hóa của chúng tương tự nhau, song chúng vẫn có sự khác biệt ở chỗ DGAT1 chủ yếu được biểu hiện trong ruột non và mô mỡ, và DGAT2 chủ yếu được biểu hiện trong gan và mô mỡ. Ngoài ra, về họ gen, DGAT1 thuộc họ ACAT, và DGAT2 thuộc họ MGAT. Như vậy, điều được mong đợi là vai trò của chúng trong quá trình sinh tổng hợp là khác nhau.

Một số nghiên cứu, kể cả các nghiên cứu trên động vật, đã cho thấy rằng DGAT2 chủ yếu góp phần vào quá trình sinh tổng hợp TG *in vivo*. Không giống như chuột bất hoạt gen DGAT2 mà hầu như không tổng hợp TG và bị chết ngay sau khi sinh do lớp da bất thường, chuột bất hoạt gen DGAT1 thể hiện sự giảm nhẹ về mức TG và không có vấn đề gì liên quan đến sự chết của chuột (Stone SJ et al., 2000. Nat. Genet. 25: 87-90). Ngoài ra, do việc làm giảm mức DGAT1 hoặc DGAT2 bằng cách sử dụng oligonucleotit chiều ngược (ASO) trên mô hình động vật có bệnh gan nhiễm mỡ, các triệu chứng gan nhiễm mỡ đã được giảm bớt và tốc độ sản xuất glucoza trong gan được giảm một cách đáng kể chỉ khi hàm lượng DGAT2 thấp (Choi CS et al., 2007. Hepatology. 45: 1366-74).

Các cơ chế phân tử cơ bản vẫn chưa được làm sáng tỏ một cách đầy đủ, nhưng điều đã được cho là việc ức chế DGAT2 dẫn đến việc điều hòa giảm sự biểu hiện của nhiều gen mã hóa các protein liên quan tới quá trình sản xuất lipid, như các protein gắn kết yếu tố điều hòa sterol 1c (SREBP1c) và stearyl CoA-đesaturaza 1 (SCD1). Đồng thời, điều đã được cho là con đường oxy hóa là do sự gia tăng các gen như carnitin palmitoyltransferaza 1 (CPT1) gây ra. Sự thay đổi này dẫn đến làm giảm các mức lipid DAG và TAG trong gan, và do vậy cải thiện khả năng đáp ứng insulin. Ngoài ra, việc ức chế DGAT2 đã ức chế sự tiết VLDL TAG trong gan và làm giảm mức cholesterol tuần hoàn. Cuối cùng, việc mức apolipoprotein huyết tương B (APOB) bị ức chế, mà được xem là do sự cung cấp TAG giảm trong quá trình lipid hóa của protein APOB đã được tổng hợp mới. Tức là, khi DGAT2 bị ức chế, các tác dụng có lợi đối với cả việc kiểm soát đường huyết lẫn profin cholesterol huyết tương, có nghĩa là việc ức chế DGAT2 có thể được áp dụng cho việc điều trị các chứng rối loạn chuyển hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

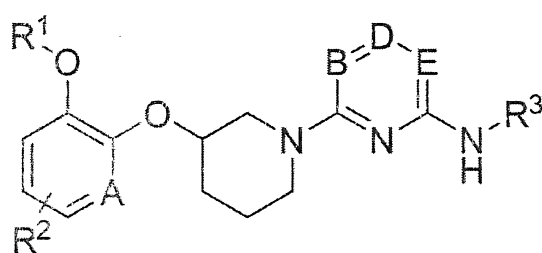
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất dẫn xuất amino aryl mới được thể hiện bằng Công thức (1) có hoạt tính ức chế đối với diacylglycerol acyltransferase 2 (DGAT2).

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất dẫn xuất amino aryl.

Một mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất dược phẩm dùng để điều trị các bệnh chuyển hóa liên quan tới DGAT2 chứa hợp chất dẫn xuất amino aryl làm hoạt chất, và phương pháp điều chế nó.

Một mục đích khác nữa của sáng chế là mô tả phương pháp điều trị các bệnh chuyển hóa liên quan tới DGAT2 ở đối tượng trong đó hiệu quả trên các mô hình động vật bị bệnh được cải thiện cũng như hiệu quả và khả năng chấp thuận thuốc ở đối tượng được cải thiện bằng cách sử dụng hợp chất dẫn xuất amino aryl làm hoạt chất có các đặc tính vật lý và hóa học cải thiện so với các hợp chất thông thường.

Nhằm đạt các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1) dưới đây, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân của nó:



Công thức (1)

trong đó:

mỗi A và D độc lập là CH hoặc N;

mỗi B và E độc lập là CH, C-halogen, C-haloalkyl hoặc N;

R¹ là alkyl, xycloalkyl hoặc haloalkyl;

R² là hydro, halogen hoặc alkyl;

R³ là -G-J;

trong đó G là aryl, arylen, arylen-alkylen, heteroaryl hoặc heteroarylen;

J là hydro, amino, aminocacbonyl, alkoxy-alkyl, xycloalkyl, xycloalkyl-oxy, heteroxycloalkyl, aryl, aryl-oxy, aryl-alkoxy, heteroaryl, heteroaryl-amino, carboxyalkyl, carboxyalkenyl, carboxyalkyl-aryl, carboxyalkoxy-aryl, carboxyalkyl-heteroxycloalkyl, carboxyalkenyl-heteroxycloalkyl, carboxyalkoxy-heteroxycloalkyl, carboxyalkyl-amino-aryl, carboxyalkyl-aryl-oxy hoặc carboxyalkyl-heteroaryl;

trong đó alkyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylen tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, -COOH, alkyl, alkoxy, haloalkyl, alkylsulfonyl và heteroaryl-alkyl; và

heteroxycloalkyl, heteroaryl và heteroarylen có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Hợp chất có Công thức (1) theo sáng chế có thể tạo ra muối được dụng. Muối được dụng có thể là một muối cộng axit mà được tạo ra từ axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit hydrobromic và axit hydroiodic; axit hữu cơ như axit tartaric, axit formic, axit xitric, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit gluconic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric, axit maleic và axit salixylic; hoặc axit sulfonic như axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic và axit p-toluensulfonic, nó tạo ra muối cộng axit không độc bao gồm anion được dụng. Ngoài ra, muối axit carboxylic được dụng bao gồm muối với kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như lithi, natri, kali, canxi và magie; các muối với axit amin như lysin, arginin và guanidin; muối hữu cơ như đixyclohexylamin, N-metyl-D-gluxamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, dietanolamin, cholin và trietylamin. Hợp chất có Công thức (1) theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành các muối của chúng theo các phương pháp thông thường.

Đồng thời, do hợp chất có Công thức (1) theo sáng chế có thể có tâm không đối xứng và mặt phẳng hoặc trục không đối xứng, nên chúng có thể tồn dưới dạng chất đồng phân E- hoặc Z-, chất đồng phân R- hoặc S-, các hỗn hợp triệt quang hoặc các hỗn hợp chất đồng phân không đối quang và mọi chất đồng phân không đối quang, tất cả chúng đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả sáng chế, trừ khi được chỉ rõ, thuật ngữ “hợp chất có Công thức (1)” được sử dụng để chỉ tất cả các hợp chất có Công thức (1), kể cả các muối được dụng và các chất đồng phân của chúng.

Trong bản mô tả sáng chế, các thuật ngữ dưới đây đã được dùng để chỉ các phần tử thể được sử dụng để xác định hợp chất có Công thức (1).

Thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” được dùng để chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br) hoặc iot (I).

Thuật ngữ “alkyl” hoặc “alkylen” được dùng để chỉ các hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có thể bao gồm liên kết đơn, liên kết đôi hoặc liên kết ba, và tốt hơn là C_1 - C_{10} alkyl hoặc C_1 - C_{10} alkylen, hoặc C_1 - C_7 alkyl hoặc C_1 - C_7 alkylen. Các ví dụ về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *tert*-butyl, axetylen, vinyl, triflometyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng để chỉ các hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, và tốt hơn là C_2 - C_{10} alkenyl hoặc C_2 - C_7 alkenyl. Các ví dụ về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinyl, allyl, butenyl, isopropenyl, isobutenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được dùng để chỉ các hydrocacbon vòng đơn hoặc vòng ngưng tụ no một phần hoặc no hoàn toàn, và tốt hơn là C_3 - C_{10} -xycloalkyl. Các ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và các nhóm tương tự.

Trừ khi được xác định rõ, thuật ngữ “alkoxy” được dùng để chỉ alkyloxy có 1 tới 10 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “aryl” hoặc “arylen” được dùng để chỉ các hydrocacbon thơm, tốt hơn là C_5 - C_{12} aryl hoặc C_5 - C_{12} arylen, tốt hơn nữa là C_6 - C_{10} aryl hoặc C_6 - C_{10} arylen, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphtyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “heteroaryl” hoặc “heteroarylen” được dùng để chỉ các hydrocacbon thơm có 3 tới 12 cạnh, tốt hơn nữa là 5 tới 12 cạnh tạo ra vòng đơn hoặc vòng đã ngưng tụ mà có thể đã được ngưng tụ với benzo hoặc C_3 - C_8

xycloalkyl bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần trên vòng. Các ví dụ về heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, oxadiazolyl, isoxadiazolyl, tetrazolyl, triazolyl, indolyl, indazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, benzofuranyl, imidazolyl, thiophenyl, benzthiazol, benzimidazol, quinolinyl, indolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl, 3,4-dihydroisoquinolinyl, thiazolopyridyl, 2,3-dihydrobenzofuran, 2,3-dihydrothiophen, 2,3-dihydroindol, benzo[1,3]dioxin, croman, thiocroman, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin, 4H-benzo[1,3]dioxin, 2,3-dihydrobenzo[1,4]-dioxin, 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[d]pyrimidin và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” được dùng để chỉ các hydrocacbon no một phần hoặc hoàn toàn tạo ra vòng đơn hoặc vòng ngưng tụ bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tốt hơn là heteroxycloalkyl có 3 tới 12 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5 tới 12 cạnh. Các ví dụ về heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, imidazolinyl, piperazinyl, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofuran và các nhóm tương tự.

Aryl-alkoxy, alkyl-aryl, heteroaryl-alkyl và alkyl-heteroaryl chỉ các nhóm mà đã được tạo ra bởi kết hợp aryl hoặc heteroaryl nêu trên với alkyl hoặc alkoxy. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, metoxyphenyl, thiophenmetyl, pyrimidin metyl và các nhóm tương tự.

Theo một phương án của sáng chế, trong Công thức (1):

mỗi A và D độc lập là CH hoặc N;

mỗi B và E độc lập là CH, C-halogen, C-halo- C_1 - C_7 alkyl hoặc N;

R^1 là C_1 - C_7 alkyl, C_3 - C_7 xycloalkyl hoặc halo- C_1 - C_7 alkyl;

R^2 là hydro, halogen hoặc C_1 - C_7 alkyl;

R^3 là -G-J;

trong đó G là C_6 - C_{10} aryl, C_6 - C_{10} arilen, C_6 - C_{10} arilen- C_1 - C_7 alkylen, heteroaryl có 5 tới 12 cạnh hoặc heteroarylen có 5 tới 12 cạnh;

J là hydro, amino, aminocarbonyl, C_1 - C_7 alkoxy- C_1 - C_7 alkyl, C_3 - C_{10} xycloalkyl, C_3 - C_{10} xycloalkyl-oxy, heteroxycloalkyl có 5 tới 12 cạnh, C_6 - C_{10} aryl,

C₆-C₁₀ aryl-oxy, C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₇ alkoxy, heteroaryl có 5 tới 12 cạnh, heteroaryl có 5 tới 12 cạnh-amino, carboxy-C₁-C₇ alkyl, carboxy-C₂-C₇ alkenyl, carboxy-C₁-C₇ alkyl-C₆-C₁₀ aryl, carboxy-C₁-C₇ alkoxy-C₆-C₁₀ aryl, carboxy-C₁-C₇ alkyl-heteroxycloalkyl có 5 tới 12 cạnh, carboxy-C₂-C₇ alkenyl-heteroxycloalkyl có 5 tới 12 cạnh, carboxy-C₁-C₇ alkoxy-heteroxycloalkyl có 5 tới 12 cạnh, carboxy-C₁-C₇ alkyl-amino-C₆-C₁₀ aryl, carboxy-C₁-C₇ alkyl-C₆-C₁₀ aryl-oxy hoặc carboxy-C₁-C₇ alkyl-heteroaryl có 5 tới 12 cạnh;

trong đó alkyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylen tùy ý được thế bằng 1 tới 4 phần tử thế được chọn từ halo, -COOH, C₁-C₇ alkyl, C₁-C₇ alkoxy, halo-C₁-C₇ alkyl, C₁-C₇ alkylsulfonyl và heteroaryl có 5 tới 12 cạnh-C₁-C₇ alkyl; và

heteroxycloalkyl, heteroaryl và heteroarylen bao gồm 1 tới 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Các hợp chất tiêu biểu có Công thức (1) theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất dưới đây:

axit (R)-2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)thiazol-5-carboxylic;

(R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-4,5-dimethylthiazol-2-amin;

(R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)thiazol-2-amin;

(R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-phenylthiazol-2-amin;

(R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzo[d]thiazol-2-amin;

(R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-methoxybenzo[d]thiazol-2-amin;

(R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(metansulfonyl)benzo[d]thiazol-2-amin;

(R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-(1-(2-methoxyetoxy)-2-metylpropan-2-yl)isooxazol-5-amin;

(R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-

phenyloxazol-2-amin;

(*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzo[*d*]oxazol-2-amin;

(*R*)-5-clo-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzo[*d*]oxazol-2-amin;

axit (*R*)-2-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-5-yl)axetic;

axit (*R*)-2-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-5-yl)-2-metylpropanoic;

axit (*R*)-3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-5-yl)-2,2-dimetylpropanoic;

axit (*R,E*)-3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-5-yl)acrylic;

axit (*R*)-3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-5-yl)propanoic;

axit (*R*)-2-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-6-yl)-2-metylpropanoic;

axit (*R*)-3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-6-yl)propanoic;

(*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-amin;

axit (*R*)-2-(3-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1*H*-pyrazol-1-yl)axetic;

axit (*R*)-3-(3-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1*H*-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic;

(*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1-metyl-1*H*-tetrazol-5-yl)pyrazin-2-amin;

(*R*)-*N*-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-phenylpyrazin-2-amin;

(*R*)-*N*-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-

yl)amino)phenyl)metansulfonamit;

(*R*)-2-(4-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)axetamit;

axit (*R*)-2-(4-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)pyridin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3'-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethylpropanoic;

(*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)pyrazin-2-amin;

axit (*R*)-6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)nicotinic;

axit (*R*)-2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)isonicotinic;

axit (*R*)-2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)nicotinic;

axit (*R*)-2-(2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)axetic;

axit (*R,E*)-3-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)acrylic;

axit (*R*)-3-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)-2,2-dimethylpropanoic;

(*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(5-phenylpyridin-2-yl)pyrazin-2-amin;

(*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(4-phenylpyridin-2-

yl)pyrazin-2-amin;

axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(5-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(5-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-2-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-carboxylic;

axit 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic;

axit 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylic;

axit (*R*)-1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylic;

axit (*R*)-1-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

axit (*R*)-2-(1-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)acetic;
 axit (*R*)-2-(1-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-methylpropanoic;
 axit 2-(((*S*)-1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)acetic;
 axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((4-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-

yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

(*R*)-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin;

(*R*)-(4-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin;

(*R*)-(4-(6-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin;

(*R*)-(4-(6-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin;

axit (*R*)-2-((4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)amino)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic;

axit (*R*)-3-((6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic;

axit (*R*)-4-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic;

axit (*R*)-4-((6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic;

axit (*R*)-2-(3-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-((6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-((6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)acetic;

axit (*R*)-2-(3-((6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)acetic;

axit (*R*)-2-(4-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)acetic;

axit (*R*)-2-(4-((6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)acetic;

axit (*R*)-4-(((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)methyl)benzoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-

yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-methylpyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 (*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)pyrimidin-2-amin;
 axit (*R*)-2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-5-carboxylic;
 axit (*R*)-2-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)pyrimidin-4-yl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(2-((4-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl)-2-methylpropanoic;
 (2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-*L*-prolin;
 axit 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-carboxylic;

axit 1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic;
 axit 1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylic;
 axit (*R*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylic;
 axit 1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperidin-3-carboxylic;
 axit (*R*)-1-(2-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 5-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)bicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylic;
 axit (*R*)-2-(1-(2-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)axetic;
 axit (*R*)-2-(1-(2-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(2-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)axetic;
 axit 2-(((*S*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)axetic;
 axit (*E*)-3-(((*S*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)acrylic;
 axit 3-(((*S*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)propanoic;
 axit 2-(((*S*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)axetic;
 axit 2-(((*R*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)axetic;
 axit 2-(((*R*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-4-(2-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-

yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylic;
 axit (1*R*,4*r*)-4-((2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylic;
 axit (1*R*,4*r*)-4-((2-((6-((*R*)-3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylic;
 axit (1*S*,4*s*)-4-((2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylic;
 axit (1*S*,4*s*)-4-((2-((6-((*R*)-3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylic;
 axit (*R*)-6-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)picolinic;
 axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)acetic;
 axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(2-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)axetic;

axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)axetic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((4-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-((4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)amino)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-((2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)axetic;

axit (*R*)-2-(4-((2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)axetic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-

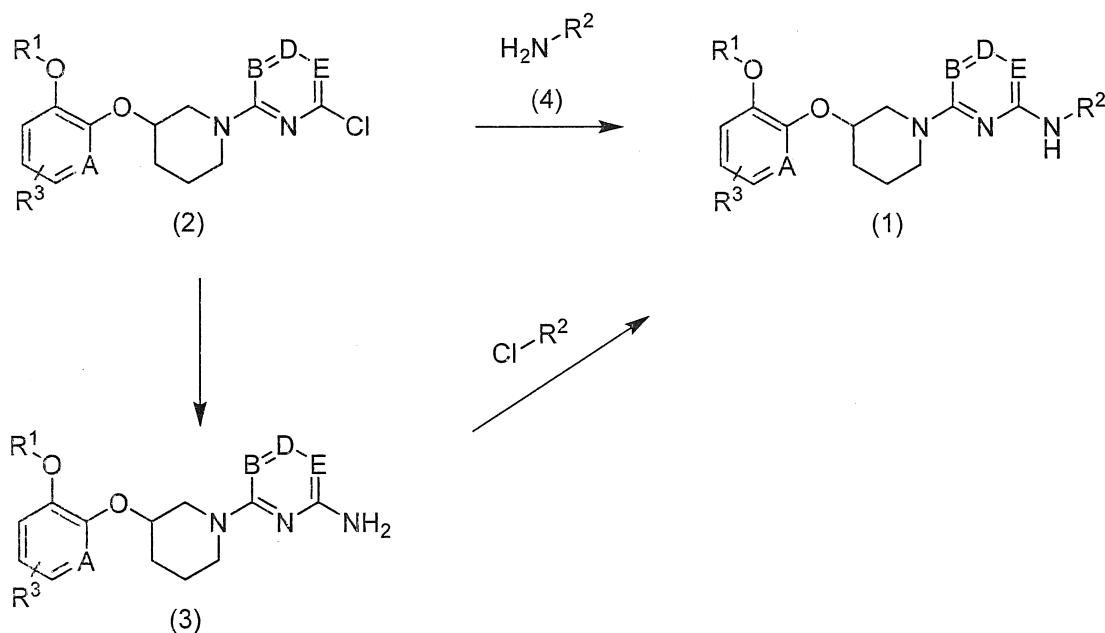
yl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxylphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(3-(4-((6-(3-(2-etoxylphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(4-((6-(3-(2-etoxylphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(4-((6-(3-(2-etoxylphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(4-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(4-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(4-(4-((6-(3-(2-etoxylphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(4-(4-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(3-(4-((6-(3-(2-etoxylphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(3-(4-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxylphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyl-4-flophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(4-((6-(3-(2-etoxylphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic; và
 axit (*R*)-2-(4-(4-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic.

Các thuật ngữ và các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả đều có các ý nghĩa ban đầu của chúng trừ khi được chỉ rõ.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có Công thức (1). Dưới đây, phương pháp điều chế hợp chất có Công thức (1) được giải thích trên cơ sở các phản ứng đưa ra làm ví dụ để minh họa sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể điều chế hợp chất có Công thức (1) theo các phương pháp khác nhau trên cơ sở cấu trúc của Công thức (1), và các phương pháp như vậy cần phải được hiểu là đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Tức là, hợp chất có Công thức (1) có thể được điều chế theo các phương pháp đã được mô tả trong phần mô tả sáng chế hoặc bằng cách kết hợp các phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, chúng được xem là đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Do đó, phương pháp điều chế hợp chất có Công thức (1) không chỉ được giới hạn ở các phương pháp dưới đây.

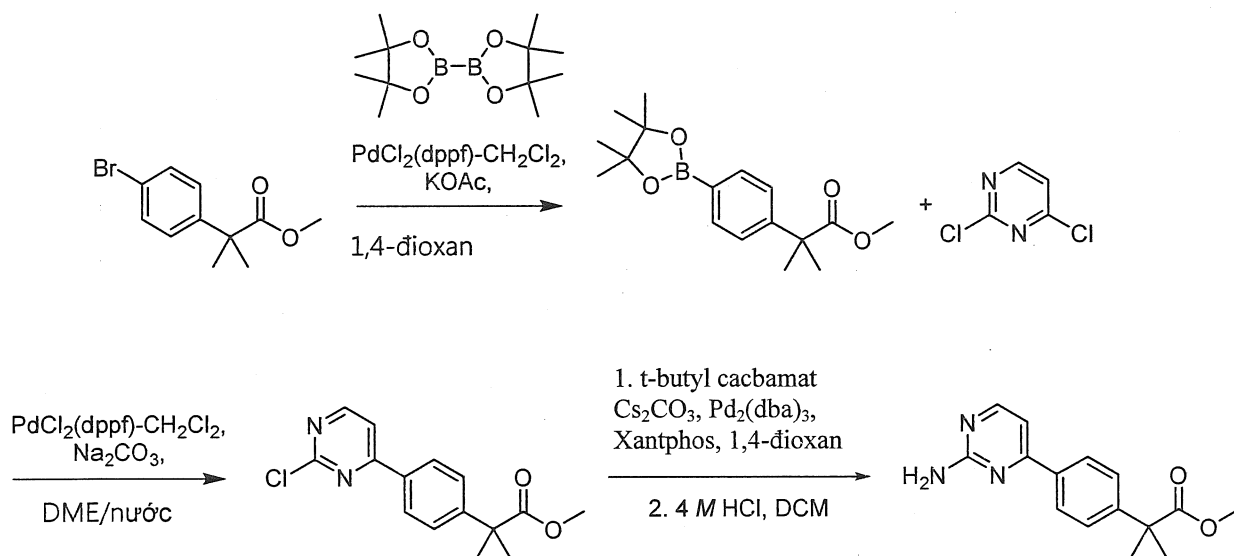
Như được thể hiện bằng Sơ đồ phản ứng 1 dưới đây, hợp chất có Công thức (1) có thể được điều chế bằng cách đưa trực tiếp nhóm amin đã được thế vào hợp chất (2), hoặc thông qua phản ứng ngẫu hợp chéo bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi với hợp chất (3) được điều chế bằng cách đưa amin đã được bảo vệ vào hợp chất (2) và loại bỏ nhóm bảo vệ.

Sơ đồ phản ứng 1



Hợp chất (2) có thể được điều chế từ *tert*-butyl-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat làm nguyên liệu theo phương pháp của Sơ đồ phản ứng 2 dưới đây.

20



Hợp chất mà không được mô tả một cách cụ thể trong phương pháp điều chế theo sáng là hợp chất đã biết hoặc là hợp chất mà có thể dễ dàng tổng hợp được từ một hợp chất đã biết theo phương pháp tổng hợp đã biết hoặc một phương pháp tương tự.

Hợp chất có Công thức (1) đã được tạo ra theo các phương pháp nêu trên có thể được tách hoặc được tinh chế từ các sản phẩm phản ứng theo các phương pháp thông thường như kết tinh, điện chuyển ion, sắc ký trên cột silicagel hoặc sắc ký trao đổi ion.

Như đã giải thích ở trên, các hợp chất theo sáng chế, các nguyên liệu hoặc các hợp chất trung gian để điều chế chúng có thể được điều chế bởi nhiều phương pháp khác nhau, chúng cần được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế liên quan tới việc điều chế hợp chất có Công thức (1).

Hợp chất có Công thức (1) theo sáng chế có hoạt tính ức chế đối với diacylglycerol acyltransferase 2 (DGAT2). Do đó, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để điều trị các bệnh có liên quan đến DGAT2 chứa hợp chất có Công thức (1), hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân của nó, cùng với chất mang được dụng. Các dạng tiền thuốc khác nhau, mà chuyển hóa thành hợp chất có Công thức (1) *in vivo*, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các bệnh đưa ra làm ví dụ liên quan tới DGAT2 mà có thể được điều trị bằng được phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do

rượu (NASH), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, chứng tăng lipit máu, chứng xơ vữa động mạch và chứng tăng cholesterol trong máu.

Theo sáng chế, “dược phẩm” có thể bao gồm các thành phần khác như các chất mang, chất pha loãng, tá dược, v.v., ngoài hoạt chất theo sáng chế. Do đó, dược phẩm này có thể bao gồm các chất mang dược dụng, các chất pha loãng, các tá dược hoặc các tổ hợp của chúng. Dược phẩm tạo điều kiện thuận lợi cho việc đưa các hợp chất vào trong cơ thể. Các đường dùng thuốc khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đường dùng thuốc qua đường miệng, tiêm truyền, xịt sol khí, đường tiêm và khu trú.

Trong bản mô tả sáng chế, thuật ngữ “chất mang” được dùng để chỉ hợp chất tạo thuận lợi cho việc đưa các hợp chất vào trong các tế bào hoặc mô. Ví dụ, dimethylsulfoxit (DMSO) là một chất mang thông thường tạo thuận lợi cho việc đưa nhiều hợp chất hữu cơ vào trong các tế bào hoặc mô.

Trong bản mô tả sáng chế, thuật ngữ “chất pha loãng” được dùng để chỉ hợp chất không chỉ làm ổn định dạng có hoạt tính sinh học mà còn được pha loãng trong dung môi hoà tan các hợp chất. Muối đã hoà tan trong chất đệm được sử dụng làm chất pha loãng trong lĩnh vực này. Một chất đệm thường được sử dụng là dung dịch muối đệm phosphat giả dạng muối trong dịch thể. Do dung dịch đệm có thể kiểm soát độ pH của dung dịch ở nồng độ thấp, nên chất pha loãng đệm hầu như không cải biến hoạt tính sinh học của các hợp chất.

Trong bản mô tả sáng chế, thuật ngữ “dược dụng” được dùng để chỉ tính chất mà không làm suy giảm hoạt tính sinh học và tính chất vật lý của các hợp chất.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế dưới các dạng liều dùng khác nhau. Trong quá trình điều chế dược phẩm theo sáng chế, thành phần hoạt tính, cụ thể là, hợp chất có Công thức (1) hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân của nó được trộn với các chất mang dược dụng có xét đến dạng liều dùng cần được bào chế. Ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng thuốc tiêm, chế phẩm uống và các dạng tương tự, khi cần.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường bằng cách sử dụng các chất mang dược phẩm và các tá dược đã biết, và được nhồi vào các vật chứa đơn vị hoặc vật chứa nhiều đơn vị. Các chế phẩm này có thể là dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương trong dầu hoặc dung môi nước và chứa các chất phân tán, các chất tạo lửng hoặc các chất ổn định thông thường. Ngoài ra, hợp chất này có thể là, ví dụ, dạng bột khô mà được hoà tan trong nước vô trùng không độc hại trước khi sử dụng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành các thuốc đạn bằng cách sử dụng nền thuốc đạn thông thường như bơ ca cao hoặc các glyxerit khác. Các dạng rắn để dùng qua đường miệng bao gồm các viên nang, viên nén, viên con nhộng, bột và hạt. Các viên nang và viên nén được ưu tiên. Các viên nén và viên con nhộng được ưu tiên có lớp bao tan trong ruột. Các dạng rắn được sản xuất bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với ít nhất một chất mang được chọn từ các chất pha loãng trở như sucroza, lactoza hoặc tinh bột, các chất bôi trơn như magie stearat, các chất làm tan rã, các chất gắn kết và các chất tương tự.

Hợp chất hoặc dược phẩm chứa nó theo sáng chế có thể dùng kết hợp với các thuốc khác, ví dụ, các chất trị liệu rối loạn chuyển hoá khác, khi cần.

Liều dùng hợp chất có Công thức (1) theo sáng chế được quyết định bởi bác sỹ có xét đến cân nặng của bệnh nhân, độ tuổi và tình trạng bệnh. Một liều dùng phổ biến cho người trưởng thành nằm trong khoảng từ 0,3 đến 500mg mỗi ngày tùy theo tần suất và cường độ dùng thuốc. Một liều dùng hàng ngày phổ biến để dùng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch cho người trưởng thành nằm trong khoảng từ 1 đến 300mg mỗi ngày mà có thể được chia nhỏ thành nhiều liều dùng đơn vị. Một số bệnh nhân cần liều dùng hàng ngày cao hơn.

Trong bản mô tả sáng chế, thuật ngữ “điều trị” được sử dụng để ngăn chặn, làm chậm hoặc làm thuyên giảm sự tiến triển của các bệnh ở đối tượng có các triệu chứng của bệnh.

Hợp chất dẫn xuất amino aryl mới có Công thức (1) theo sáng chế có hoạt tính ức chế rất tốt đối với diacylglycerol acyltransferase 2 (DGAT2), và do vậy có thể được sử dụng một cách hữu ích trong việc phòng ngừa, làm thuyên giảm hoặc điều trị các chứng rối loạn chuyển hoá liên quan tới DGAT2. Ngoài ra, hợp chất

dẫn xuất amino aryl mới có Công thức (1) theo sáng chế có tính ưa béo cao và có tính chọn lọc trong gan, nhờ vậy cải thiện hiệu quả thông qua việc tăng cường tiếp xúc với gan, cũng như mong đợi các lợi thế khi dùng vì có thời gian bán thải tương đối dài trong các mô hình động vật bị bệnh và thực tế lâm sàng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tiếp theo, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn thông qua các ví dụ điều chế và các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa, và phạm vi của sáng chế không chỉ được giới hạn ở các ví dụ này.

Trong các ví dụ dưới đây, M là chữ viết tắt chỉ nồng độ mol, và N là chữ viết tắt chỉ nồng độ thông thường. Ngoài ra, các chữ viết tắt và các thuật ngữ được sử dụng trong các Sơ đồ phản ứng, các Ví dụ điều chế và các Ví dụ là như sau:

DCM: điclometan

DIPEA: diisopropyletylamin

DME: đimetoxyetan

DMF: *N,N*-đimetylformamit

HCl: axit clohydric

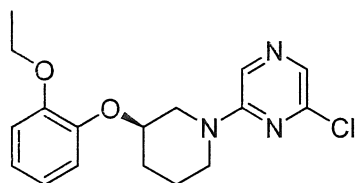
Pd/C: paladi/than

TEA: trietylamin

TFA: axit trifloaxetic

THF: tetrahydrofuran

Ví dụ điều chế 1: (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin



Bước 1: *tert*-butyl-(*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-carboxylat

(*S*)-*tert*-butyl-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (30,0g, 149mmol), 2-etoxyphenol (20,6g, 149mmol), triphenylphosphin (43,8g, 167mmol) được hòa tan trong 500ml toluen và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng.

Diethylazodicarboxylat (30,4ml) được pha loãng trong 50ml toluen và được bổ sung từ từ từng giọt vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, nó được lọc, được rửa bằng 300ml diethyl ete, được rửa bằng 100ml dung dịch natri hydroxit 3N, dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:6). (Hiệu suất: 47%)

^1H NMR (300MHz, CLOROFORM-D): δ 6,89-6,95 (m, 4H), 4,07 (m, 3H), 3,9 (bs, 1H), 3,66 (bs, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,07 (bs, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,45 (m+s, 3H)

Bước 2: (*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin hydroclorua

Tert-butyl-(*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-carboxylat (10,0g, 31,1mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong 100ml diclometan và dung dịch axit clohydric 4M được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, điều đã được xác nhận là phản ứng đã hoàn thành thông qua thử nghiệm TLC, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri hydro cavbonat, dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và hợp chất thô đã thu được thông qua việc chưng cất dưới áp suất giảm được sử dụng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

m/z ($M+H$)⁺ theo tính toán cho $C_{13}H_{19}NO_2$: 221, thực tế là 222

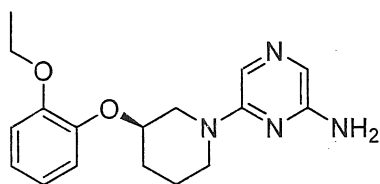
Bước 3: (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin

(*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin hydroclorua đã thu được trong bước 2, 2,6-điclopyrazin (5,10g, 34,2mmol) và trietylamin (13ml, 93mmol) được khuấy cùng với 100ml etanol và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, điều đã được xác nhận là phản ứng đã hoàn thành thông qua thử nghiệm TLC, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm, được hòa tan trong etyl axetat, và được rửa bằng nước muối. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất

giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 91%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 7,93 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,04-6,93 (m, 2H), 6,92-6,80 (m, 2H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,07-3,89 (m, 3H), 3,82-3,68 (m, 1H), 3,67-3,46 (m, 2H), 2,09 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,93 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 2: (*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-amin



Bước 1: *tert*-butyl (*R*)-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)carbamate

Sau khi hòa tan (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (1,41g, 4,22mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1, *tert*-butyl carbamat (0,55g, 4,65mmol), xesi cacbonat (3,44g, 10,56mmol), 4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetyl xantin (220mg, 0,38mmol) và tris(đibenzylidenaxeton) đipaladi (0) (232mg, 0,25mmol) trong 50ml 1,4-đioxan, oxy đã hòa tan được loại bỏ thông qua việc thổi bọt khí nitơ cùng với khuấy, và luồng không khí bên ngoài vào bị chặn trong một bình chứa kín. Phản ứng này được khuấy ở 110°C trong 5 giờ và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi lọc qua đệm Xelit và loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, chất phản ứng được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước muối. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 3:1). (Hiệu suất: 89%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 8,40 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,91-6,77 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,48-4,15 (m, 1H), 4,14-3,85 (m, 3H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,52-3,41 (1H), 3,40-3,23 (m, 1H), 2,11 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,88 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,57 (dt, $J = 13,4, 4,0$ Hz, 1H),

1,52 (s, 9H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

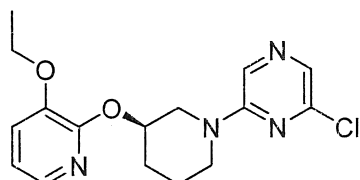
Bước 2: (R)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-amin

Tert-butyl (R)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)

carbammat đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong 10ml diclometan, được khuấy và 2ml axit trifloaxetic được bổ sung từng giọt vào đó. Sau khi xác nhận việc phản ứng đã hoàn thành bằng TLC, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm, được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (300MHz, CLOROFOM-D): δ 7,49 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,90-7,05 (m, 3H), 3,80-4,25 (m, 7H), 3,25 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,75-1,98 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,43 (t, 3H), 1,27 (m, 1H)

Ví dụ điều chế 3: (R)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin



Bước 1: 2-clo-3-etoxypyridin

2-clopyridin-3-ol (10,0g, 77mmol), iodoetan (14,45g, 93mmol) và kali cacbonat (21,34g, 154mmol) được bổ sung vào 77ml DMF và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và nước được bổ sung vào, được tiếp sau bởi việc chiết bằng etyl axetat. Sau khi rửa bằng nước và nước muối, lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cách sắc ký trên cột. (Hiệu suất: 99%)

^1H NMR (400MHz, CLOROFOM-D): δ 7,96 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Bước 2: *tert*-butyl (*R*)-3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Natri hydrođua (3,38g, 84mmol) được bổ sung vào 96ml DMF khan, và *tert*-butyl (*R*)-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (17,00g, 84mmol) được bổ sung vào tiếp. Nhiệt độ được nâng lên 60°C, được khuấy trong 1 giờ, và 2-clo-3-etoxyppyridin (12,1g, 77mmol) đã thu được trong bước 1 được bổ sung vào, được tiếp sau bởi việc khuấy trong 24 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, được tiếp sau bởi việc chiết bằng etyl axetat. Sau khi rửa bằng nước và nước muối, lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cách sắc ký trên cột. (Hiệu suất: 75%)

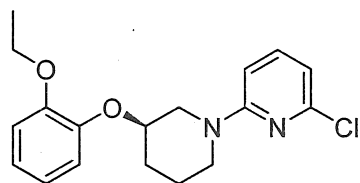
¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-D): δ 7,68 (td, $J = 3,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,03 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,82-6,72 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,03 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,55 (d, $J = 100,2$ Hz, 4H), 2,16-1,96 (m, 1H), 1,96-1,70 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 1H), 1,50-1,27 (m, 12H)

Bước 3: (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin

Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 3 của Ví dụ điều chế 1 bằng cách sử dụng *tert*-butyl (*R*)-3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (31,5g, 98mmol) đã thu được trong bước 2, (*R*)-3-etoxy-2-(piperidin-3-yloxy)pyridin hydroclorua (30g, 116mmol) đã được tạo ra bằng cách áp dụng cách thức tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 1 và 2,6-diclopyrazin (19g, 128mmol). (Hiệu suất: 80%)

¹H NMR (400MHz, CLOROFORM-D): δ 7,96 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,24 (td, $J = 7,0, 3,4$ Hz, 1H), 4,05-3,83 (m, 3H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,67-3,53 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,35-1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

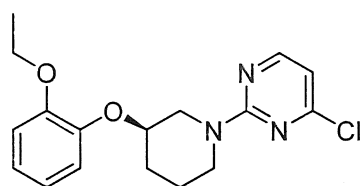
Ví dụ điều chế 4: (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyridin



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở bước 3 của Ví dụ điều chế 1 bằng cách sử dụng (*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin hydroclorua (10g, 45,2mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 và 2,6-điclopyridin (11,37g, 77mmol). (Hiệu suất: 41%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 7,44-7,29 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 3H), 6,73-6,49 (m, 1H), 6,49-6,32 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,95-3,78 (m, 1H), 3,35-3,18 (m, 2H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,97-1,75 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,40 (q, $J = 6,9$ Hz, 3H)

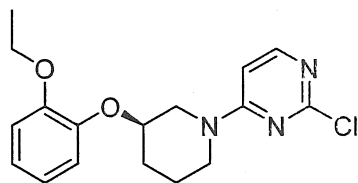
Ví dụ điều chế 5: (*R*)-4-clo-2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 1 (Bước 2, Bước 3) bằng cách sử dụng *tert*-butyl-(*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-carboxylat (15,0g, 46,7mmol) đã thu được trong bước 1 của Ví dụ điều chế 1 và 2,4-điclopyrimidin (13,9g, 93mmol). (Hiệu suất: 19%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 8,11 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,40 (t, 3H)

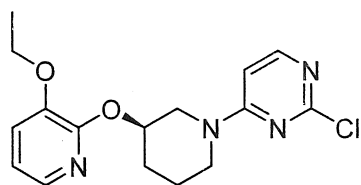
Ví dụ điều chế 6: (*R*)-2-clo-4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 1 (Bước 2, Bước 3) bằng cách sử dụng *tert*-butyl-(*R*)-3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-carboxylat (15,0g, 46,7mmol) đã thu được trong bước 1 của Ví dụ điều chế 1 và 2,4-điclopyrimidin (13,9g, 93mmol). (Hiệu suất: 72%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 7,97 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,01 (m, 3H), 3,71 (m, 3H), 2,01 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (t, 3H)

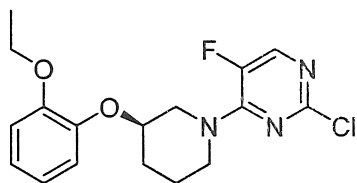
Ví dụ điều chế 7: (*R*)-2-clo-4-(3-((3-ethoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin



Sử dụng theo cách tương tự như ở Bước 3 của Ví dụ điều chế 1 để tạo ra sản phẩm mong muốn bằng cách sử dụng (*R*)-3-ethoxy-2-(piperidin-3-yloxy)pyridin hydroclorua (5,90g, 22,80mmol) đã thu được trong bước 3 của Ví dụ điều chế 3 và 2,4-điclopyrimidin (3,74g, 25,08mmol). (Hiệu suất: 26%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 7,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,82 (q, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,05-3,59 (m, 6H), 2,25-1,90 (m, 3H), 1,76-1,57 (m, 1H), 1,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

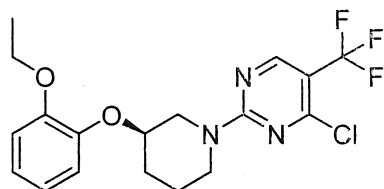
Ví dụ điều chế 8: (*R*)-2-clo-4-(3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-flopyrimidin



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 3 của Ví dụ điều chế 1 bằng cách sử dụng (*R*)-3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin hydroclorua (4g, 18,08mmol) đã được tổng hợp trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 và 2,4-điclo-5-flopyrimidin (7,54g, 45,2mmol). (Hiệu suất: 81%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D): δ 7,96-7,83 (m, 1H), 7,09-6,83 (m, 4H), 4,44-4,31 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,08-3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,82 (dd, $J = 24,6, 7,5$ Hz, 2H), 2,15-1,95 (m, 3H), 1,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 1,40 (q, $J = 6,9$ Hz, 3H)

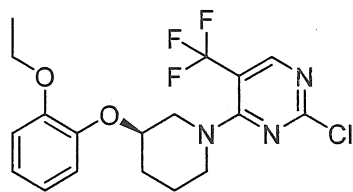
Ví dụ điều chế 9: (*R*)-4-clo-2-(3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-(triflometyl)pyrimidin



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 3 của Ví dụ điều chế 1 bằng cách sử dụng (*R*)-3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin hydroclorua (1g, 4,52mmol) đã được tổng hợp trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 và 2,4-điclo-5-(triflometyl) pyrimidin (2,45g, 11,3mmol). (Hiệu suất: 38%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 8,37 (d, $J = 21,0$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,87 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,28 (td, $J = 6,6, 3,4$ Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,06-3,89 (m, 4H), 3,89-3,72 (1H), 2,16-1,88 (m, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,48-1,30 (m, 3H)

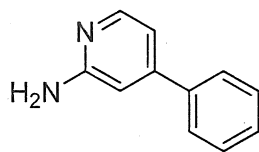
Ví dụ điều chế 10: (*R*)-2-clo-4-(3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-(triflometyl)pyrimidin



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 3 của Ví dụ điều chế 1 bằng cách sử dụng (*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin hydroclorua (1g, 4,52mmol) đã được tổng hợp trong bước 2 của Ví dụ điều chế 1 và 2,4-điclo-5-(triflometyl)pyrimidin (2,45g, 11,3mmol). (Hiệu suất: 28%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D): δ 8,36 (s, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 7,01-6,91 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 2H), 4,32 (td, $J = 7,5, 3,7$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 13,5, 3,0$ Hz, 1H), 4,01 (td, $J = 7,3, 6,3$ Hz, 2H), 3,76 (dd, $J = 13,5, 5,7$ Hz, 1H), 3,68-3,47 (m, 2H), 2,19-1,84 (m, 4H), 1,71-1,57 (m, 1H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

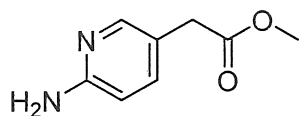
Ví dụ điều chế 11: 4-phenylpyridin-2-amin



Axit phenylboronic (0,14g, 1,16mmol), 4-bromopyridin-2-amin (0,2g, 1,16mmol), sản phẩm cộng [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi điclometan (0,09g, 0,12mmol) được hòa tan trong 3ml 1,2-đimetoxyetan, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa 1M (3,47ml, 3,47mmol) được bổ sung từng giọt vào, tiếp đó khuấy ở 90°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua đệm Xelit và rửa bằng điclometan, dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (cột Biotage 40 M). (Hiệu suất: 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 8,25 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,00-7,77 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,04-6,78 (m, 1H), 6,42 (q, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,57 (s, 1H)

Ví dụ điều chế 12: Metyl 2-(6-aminopyridin)axetat



Bước 1: 2-(6-clopyridin-3-yl)axetonitril

2-clo-5-(clometyl)pyridin (5,0g, 30,9mmol) được hòa tan trong 20ml etanol, và kali xyanua (2,21g, 33,9mmol) được hòa tan trong 9ml nước và được bổ sung vào từng giọt ở 0°C. Phản ứng này được khuấy với sự hồi lưu trong 2 giờ và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau khi pha loãng trong 500ml điclometan và rửa bằng nước muối, dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (điclometan:hexan = 7:3). (Hiệu suất: 83%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77-7,60 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,87-3,63 (2H)

Bước 2: Metyl 2-(6-clopyridin-3-yl)axetat

2-(6-clopyridin-3-yl)axetonitril (3,92g, 25,7mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong 5ml axit clohydric đặc và được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, được chiết bằng 500ml điclometan, được rửa bằng nước muối, và tiếp đó dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:1). (Hiệu suất: 90%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 2H)

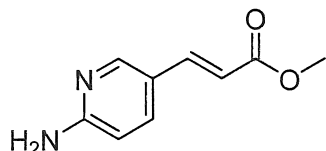
Bước 3: Metyl 2-(6-aminopyridin)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 2 (Bước 1, Bước 2) bằng cách sử dụng metyl 2-(6-clopyridin-3-yl)axetat (2,0g, 10,8mmol) đã thu được trong bước 2 và *tert*-butyl carbamat (3,8g, 32,3mmol). (Hiệu suất: 26,8%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 7,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,39 (dd,

$J = 7,9, 2,4 \text{ Hz, 1H}$), $6,48 \text{ (d, } J = 8,6 \text{ Hz, 1H)}$, $4,49 \text{ (s, 2H)}$, $3,68 \text{ (s, 3H)}$, $3,47 \text{ (s, 2H)}$

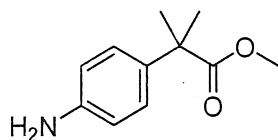
Ví dụ điều chế 13: Metyl (*E*)-3-(6-aminopyridin-3-yl)acrylat



Dung dịch gồm 2-amino-5-bromopyridin (2,70g, 15,61mmol), paladi (II) axetat (0,16g, 0,70mmol), tris(*o*-tolyl)phosphin (0,48g, 1,56mmol), TEA (2,61ml, 18,73mmol) trong 30ml DMF được bổ sung metyl acrylat (1,48g, 17,17mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 6 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước và toàn bộ được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel (DCM/EA/MeOH = 4:1:0 đến 2:1:0 đến 2:1:0,1) để cho sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng. (Hiệu suất: 83%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 8,18 (d, $J = 1,8 \text{ Hz, 1H}$), 7,74-7,63 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 8,6 \text{ Hz, 1H}$), 6,25 (d, $J = 15,9 \text{ Hz, 1H}$), 4,73 (s, 2H), 3,78 (s, 3H)

Ví dụ điều chế 14: Metyl 2-(4-aminophenyl)-2-metylpropanoat



Bước 1: Metyl 2-(4-nitrophenyl)axetat

Axit sulfuric đặc (34ml, 0,64mol) được bổ sung vào nước (34ml), và 4-nitrophenylaxetonitril (11,8g, 73mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 30 phút, được pha loãng bằng 34ml nước, và được làm lạnh xuống 0°C khi chất rắn kết tinh không màu được tách ra. Chất rắn

này được lọc ra, được rửa bằng nước đá lạnh để loại bỏ vết axit, và được làm khô để thu được axit. Và tiếp đó chất rắn này được xử lý bằng THF/điazometan ở 0°C. Sản phẩm đã thu được thông qua việc làm bay hơi và sắc ký trên cột. (Hiệu suất: 56%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,71 (s, 3H)

Bước 2: metyl 2-metyl-2-(4-nitrophenyl)propanoat

Hỗn dịch natri hydrua (60 phần trăm trong dầu, 1,47g, 37mmol) trong DMF (50ml) ở 0°C được bổ sung metyl 2-(4-nitrophenyl)axetat (3,25g, 16,7mmol) đã thu được trong bước 1. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút ở 0°C và iôdometan (4,2ml, 6,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút nữa ở 0°C và ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, tiếp đó được tôi bằng dung dịch nước axit clohydric 1N (1ml) và được chiết bằng EtOAc (30 x 2ml). Lốp hữu cơ được rửa bằng nước (30 x 2ml) và nước muối (20ml), được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bởi phép sắc ký trên cột (EtOAc:Hexan = 1:3) để cho sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 57%)

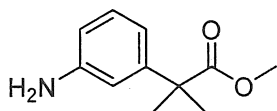
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,61 (s, 6H)

Bước 3: Metyl 2-(4-aminophenyl)-2-metylpropanoat

Hỗn hợp gồm metyl 2-metyl-2-(4-nitrophenyl)propanoat (2,11g, 9,45mmol) và Pd/C (0,2g) trong MeOH (30ml) được khuấy dưới bóng H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, tiếp đó được lọc qua xelit để cho sản phẩm (Hiệu suất: 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,52 (d, J = 0,9 Hz, 6H)

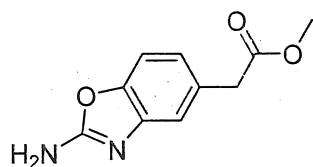
Ví dụ điều chế 15: Metyl 2-(3-aminophenyl)-2-metylpropanoat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 14 bằng cách sử dụng axit 2-(3-nitrophenyl)axetic (4g, 22,08mmol). (Hiệu suất 3 bước: 30%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,15-7,03 (m, 1H), 6,78-6,67 (m, 1H), 6,67-6,59 (1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 3,65 (q, $J = 14,9$ Hz, 3H), 1,61-1,45 (m, 6H)

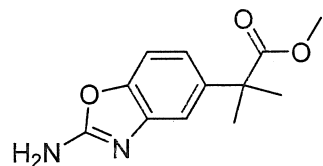
Ví dụ điều chế 16: Metyl 2-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)axetat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 18 (Bước 1, Bước 2, Bước 3, Bước 5, Bước 6) bằng cách sử dụng axit 2-(4-hydroxyphenyl)axetic (20g, 131mmol). (Hiệu suất 5 bước: 48%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 2H)

Ví dụ điều chế 17: Metyl 2-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-2-metylpropanoat

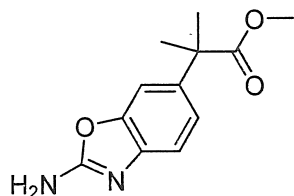


Sản phẩm mong muốn được điều chế theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 18 (Bước 1, Bước 2, Bước 3, Bước 4, Bước 5, Bước 6) bằng cách sử dụng axit 2-(4-hydroxyphenyl)axetic (20g, 131mmol). (Hiệu suất 6 bước: 43%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,34 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,20 (d,

$J = 8,7$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,61 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 18: Metyl 2-(2-aminobenzo[*d*]oxazol-6-yl)-2-metylpropanoat



Bước 1: axit 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)axetic

Axit 2-(3-hydroxyphenyl)axetic (2g, 13,15mmol) và 4ml axit nitric 70% được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi xác nhận việc phản ứng đã hoàn thành bằng TLC, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat (2×20 ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không cần có cột bổ sung.

m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₈H₇NO₅: 198, thực tế là 198

Bước 2: Metyl 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)axetat

Axit 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)axetic (2,59g, 13,14mmol) đã thu được trong bước 1 và 0,245ml axit sulfuric được hòa tan trong 50ml metanol và được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Sau khi xác nhận việc phản ứng đã hoàn thành bằng TLC, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat (2×20 ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 26,8%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 10,57 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 2H)

Bước 3: Metyl 2-(3-(benzyloxy)-4-nitrophenyl)axetat

Metyl 2-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)axetat (0,744g, 3,52mmol) đã thu được trong bước 2, 0,461ml benzyl bromua và kali cacbonat (1,315g, 9,52mmol) được bổ sung vào 30ml DMF và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi xác nhận việc phản ứng đã hoàn thành bằng TLC, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat ($2 \times 20\text{ml}$), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 30,1%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,90-7,73 (m, 1H), 7,45 (dd, $J = 16,5, 9,1$ Hz, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 5,28-5,18 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 3H), 3,66-3,59 (m, 2H)

Bước 4: Metyl 2-(3-(benzyloxy)-4-nitrophenyl)-2-metylpropanoat

Natri hydrua (0,076g, 3,19mmol) được hòa tan trong 10,6ml DMF với sự có mặt của nitor, metyl 2-(3-(benzyloxy)-4-nitrophenyl)axetat (0,32g, 1,062mmol) đã thu được trong bước 3 được hòa tan trong DMF và được bổ sung từ từ nhỏ giọt vào, tiếp đó khuấy ở 0°C trong 15 phút. Tiếp đó, 0,166ml metyl iodua được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi xác nhận việc phản ứng đã hoàn thành bằng TLC, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat ($2 \times 20\text{ml}$), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 85%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFORM-D) δ 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,69-3,58 (m, 3H), 1,58-1,53 (m, 6H)

Bước 5: Metyl 2-(4-amino-3-hydroxyphenyl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở bước 3 của Ví dụ điều chế 94 bằng cách sử dụng metyl 2-(3-(benzyloxy)-4-nitrophenyl)-2-metylpropanoat (0,297g, 0,902mmol) đã thu được trong bước 4. (Hiệu suất: 89%)

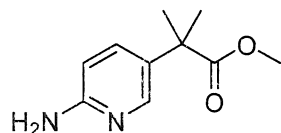
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 6,78-6,65 (m, 3H), 3,76-3,60 (m, 3H), 1,49 (d, $J = 15,1$ Hz, 6H)

Bước 6: Metyl 2-(2-aminobenzo[d]oxazol-6-yl)-2-metylpropanoat

Metyl 2-(4-amino-3-hydroxyphenyl)-2-metylpropanoat (0,167g, 0,798mmol) đã thu được trong bước 5 và xyanogen bromua (0,423g, 3,99mmol) được hòa tan bằng 5,7ml metanol và 5,7ml nước và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Sau khi xác nhận việc phản ứng đã hoàn thành bằng TLC, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat (2 X 20ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,29-7,26 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,66-3,61 (m, 3H), 1,64-1,55 (m, 6H)

Ví dụ điều chế 19: Metyl 2-(6-aminopyridin-3-yl)-2-metylpropanoat



Bước 1: Metyl 2-(6-clopyridin-3-yl)axetat

Ở 0°C, axetyl clorua được bổ sung từng giọt vào 48,6ml metanol, tiếp đó khuấy trong 15 phút. Sau khi bổ sung axit 2-(6-clopyridin-3-yl)axetic (2,50g, 14,6mmol) vào, hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 5 giờ, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nó được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước muối, và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 96%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,29 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (s, 2H)

Bước 2: Metyl 2-(6-clopyridin-3-yl)-2-metylpropanoat

DMF trong đó natri hydrua (60%, 0,948g, 23,7mmol) đã hòa tan được giảm nhiệt độ xuống 0°C, và metyl 2-(6-clopyridin-3-yl)axetat đã được tổng hợp trong bước 1 được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 15 phút ở 0°C, iodometan (2,70ml, 43,1mmol) được bổ sung từng giọt vào đó. Sau khi khuấy trong 5 phút nữa ở 0°C, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi rửa bằng etyl axetat, nó được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1N, và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan). (Hiệu suất: 59%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,38 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,61 (s, 6H)

Bước 3: Metyl 2-(6-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)pyridin-3-yl)-2-metylpropanoat

Sau khi hòa tan metyl 2-(6-clopyridin-3-yl)-2-metylpropanoat (0,47g, 2,2mmol) đã được tổng hợp trong bước 2, *tert*-butyl carbamat (0,77g, 6,6mmol), xesi cacbonat (1,08g, 3,30mmol), 4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetyl xantin (255mg, 0,440mmol) và tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (201mg, 0,220mmol) trong 1,4-đioxan, 11,0ml oxy đã hòa tan được loại bỏ thông qua việc thổi bọt khí nitơ cùng với khuấy, và luồng không khí bên ngoài vào bị chặn trong một bình chứa kín. Phản ứng này được khuấy ở 140°C trong 15 giờ và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi lọc qua đệm Xelit và loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước muối. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan). (Hiệu suất: 26%)

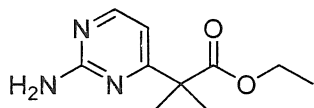
¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,22 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,95-7,79 (1H), 7,63 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,47-7,36 (1H), 3,65 (s, 3H), 1,66-1,58 (6H), 1,52 (s, 9H)

Bước 4: Metyl 2-(6-aminopyridin-3-yl)-2-metylpropanoat

Sau khi hòa tan methyl 2-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyridin-3-yl)-2-methylpropanoat (169mg, 0,574mmol) đã được tổng hợp trong bước 3 trong 3,00ml DCM, dung dịch 4*N* của hydro clorua trong đioxan được bổ sung từng giọt vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm, được trung hoà, được chiết bằng ethyl axetat, và được tinh chế bằng cột silicagel (DCM: metanol) để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 71%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,81-7,62 (m, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,18 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,55 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 20: Ethyl 2-(2-aminopyrimidin-4-yl)-2-methylpropanoat



Bước 1: Diethyl 2-(2-clopyrimidin-4-yl)-malonat

Natri hydrua (60%, 7,89g, 197mmol) được bổ sung vào 300ml THF trong đó diethyl malonat (15,8g, 99,0mmol) đã được hoà tan ở 0°C. Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 30 phút, 2,4-điclopyrimidin (9,80g, 65,8mmol) được bổ sung vào, được tiếp sau bởi khuấy hồi lưu ở 90°C trong 3 giờ. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hoà vào dung dịch phản ứng, được tiếp sau bởi việc chiết bằng ethyl axetat. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (ethyl axetat:hexan). (Hiệu suất: 96%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,66 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,37-4,17 (m, 4H), 1,29 (q, $J = 7,0$ Hz, 6H)

Bước 2: Ethyl 2-(2-clopyrimidin-4-yl)axetat

Diethyl 2-(2-clopyrimidin-4-yl)-malonat (17,3g, 63,4mmol) đã được tổng hợp trong bước 1 và natri etoxit (20%, 6,48g, 19,0mmol) được hòa tan trong 150ml etanol và được khuấy hồi lưu trong 3 giờ. Độ pH được điều chỉnh tới pH 7 bằng dung dịch nước axit clohydric 1*N*, được chiết bằng ethyl axetat, được làm khô

trên magie sulfat, và được tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 68%)

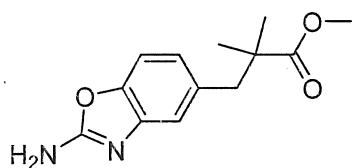
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,59 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,31-4,12 (2H), 3,83 (s, 2H), 1,38-1,19 (m, 3H)

Bước 3: Etyl 2-(2-aminopyrimidin-4-yl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 2, Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng etyl 2-(2-clopyrimidin-4yl)axetat (5,70g, 28,4mmol) đã được tổng hợp trong bước 2. (Hiệu suất 3 bước: 36%)

m/z (M+H) $^+$ theo tính toán cho $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$: 210, thực tế là 210

Ví dụ điều chế 21: Metyl 3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: Metyl 3-(4-hydroxyphenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Indi(III) bromua (0,41g, 1,16mmol) và đimetylketen trimetylsilyl metyl axetal (6,08g, 34,9mmol) được hòa tan trong điclorometan, và tiếp đó 1-(benzyloxy)-4-(bromometyl)benzen (6,44g, 23,2mmol) được bổ sung từ từ vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được rót vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Sau khi hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:3). (Hiệu suất: 60%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,75-6,68 (2H), 4,86-4,71 (1H), 3,65 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 1,20-1,13 (m, 6H)

Bước 2: Metyl 3-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Metyl 3-(4-hydroxyphenyl)-2,2-đimetylpropanoat (2,9g, 13,9mmol) đã

được tổng hợp trong bước 1 được hòa tan trong axit axetic, được hạ xuống 0°C, và axit nitric (70%, 1,02ml, 16,01mmol) được bổ sung từ từ vào, và nhiệt độ phản ứng được tăng dần lên nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tiếp đó khuấy. Sau khi hoàn thành phản ứng, nó được chiết bằng etyl axetat, và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:3). (Hiệu suất: 56%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 10,47 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,68 (t, $J = 15,1$ Hz, 3H), 2,82 (d, $J = 15,1$ Hz, 2H), 1,20 (s, 6H)

Bước 3: Metyl 3-(3-amino-4-hydroxyphenyl)-2,2-dimetylpropanoat

Metyl 3-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)-2,2-dimetylpropanoat (1,97g, 7,78mmol) đã điều chế trong bước 2 được hòa tan trong metanol, Pd/C (207mg, 0,19mmol)) được bổ sung vào, và tiếp đó bóng hydro được nối vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hợp chất mong muốn được tổng hợp bởi bộ lọc Xelit. (Hiệu suất: 98%)

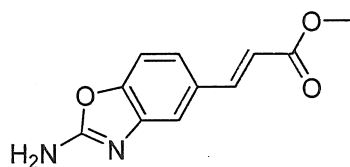
¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 6,84 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,62-6,54 (1H), 5,44 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 1,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 6H)

Bước 4: Metyl 3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-2,2-dimetylpropanoat

Metyl 3-(3-amino-4-hydroxyphenyl)-2,2-dimetylpropanoat (1,7g, 7,61mmol) đã được tổng hợp trong bước 3 được hòa tan trong metanol, được hạ xuống 5°C, và Xyanogen bromua (3,1ml, 9,14mmol) đã hoà tan trong 10ml nước được bổ sung từ từ vào cùng với khuấy mạnh. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, natri bicacbonat (640mg, 7,61mmol) được bổ sung vào trong 1 giờ để điều chỉnh độ pH của dung dịch phản ứng nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,0, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước lạnh, và được tái kết tinh trong etanol để thu được hợp chất mong muốn. (Hiệu suất: 65%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 1,17 (d, $J = 13,3$ Hz, 6H)

Ví dụ điều chế 22: Metyl (*E*)-3-(2-aminobenzo[*d*]oxazol-5-yl)acrylat



Bước 1: Metyl (*E*)-3-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)acrylat

Natri hydrua (2,154g, 90mmol) được hòa tan trong 6ml DMF với sự có mặt của nito, và metyl-2-(diethoxyphosphoryl)axetat (11,32g, 53,9mmol) được hòa tan trong THF, được bổ sung từ từ nhỏ giọt vào, và tiếp đó được khuấy trong 15 phút ở 0°C. Tiếp đó, 4-hydroxy-3-nitrobenzaldehyt (3g, 17,95mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi xác nhận việc phản ứng đã hoàn thành bằng TLC, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat (2 × 20ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Metyl (*E*)-3-(3-amino-4-hydroxyphenyl)acrylat

Metyl (*E*)-3-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)acrylat (4g, 17,92mmol) đã được tổng hợp trong bước 1, sắt (3,5g, 62,7mmol) và 3,08ml axit axetic được hòa tan trong 60ml etanol và được khuấy ở 75°C trong 4 giờ. Sau khi xác nhận việc phản ứng đã hoàn thành bằng TLC, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat (2 x 30ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 20%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 7,59-7,42 (m, 1H), 7,07-6,88 (m, 1H), 6,88-6,74 (m, 1H), 6,73-6,58 (m, 1H), 6,29-6,10 (m, 1H), 3,82-3,63 (m, 3H),

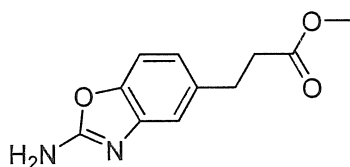
3,35-3,21 (m, 2H)

Bước 3: Metyl (*E*)-3-(2-aminobenzo[*d*]oxazol-5-yl)acrylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở bước 6 của Ví dụ điều chế 18 bằng cách sử dụng metyl (*E*)-3-(3-amino-4-hydroxyphenyl)acrylat (0,7g, 3,62mmol) đã được tổng hợp trong bước 2. (Hiệu suất: 67%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 7,82-7,58 (m, 1H), 7,55-7,38 (m, 1H), 7,36-7,19 (m, 2H), 6,53-6,35 (m, 1H), 3,86-3,62 (3H)

Ví dụ điều chế 23: Metyl 3-(2-aminobenzo[*d*]oxazol-5-yl)propanoat



Bước 1: Metyl 3-(3-amino-4-hydroxyphenyl)propanoat

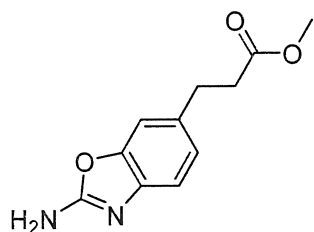
Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 3 của Ví dụ điều chế 94 bằng cách sử dụng metyl (*E*)-3-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)acrylat (5,34g, 23,93mmol) đã thu được trong bước 1 của Ví dụ điều chế 22. Phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Metyl 3-(2-aminobenzo[*d*]oxazol-5-yl)propanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở bước 6 của Ví dụ điều chế 18 bằng cách sử dụng metyl 3-(3-amino-4-hydroxyphenyl)propanoat (4,67g, 23,92mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất: 40%)

m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ theo tính toán cho $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$: 221, thực tế là 221

Ví dụ điều chế 24: Metyl 3-(2-aminobenzo[*d*]oxazol-6-yl)propanoat



Bước 1: Metyl 3-(4-amino-3-hydroxyphenyl)propanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 22 (Bước 1) và Ví dụ điều chế 94 (Bước 3) bằng cách sử dụng 3-hydroxy-4-nitrobenzaldehyt (1,8g, 10,77mmol). (Hiệu suất 2 bước: 36%)

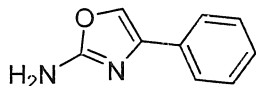
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 6,74-6,57 (m, 1H), 6,57-6,50 (m, 1H), 6,50-6,35 (m, 1H), 3,65-3,49 (m, 3H), 2,82-2,59 (m, 2H), 2,59-2,39 (2H)

Bước 2: Metyl 3-(2-aminobenzo[d]oxazol-6-yl)propanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 18 (bước 6) bằng cách sử dụng metyl 3-(4-amino-3-hydroxyphenyl)propanoat (0,75g, 3,87mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất: 51,7%)

m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ theo tính toán cho $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$: 221, thực tế là 221

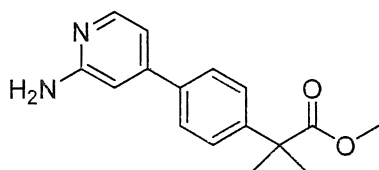
Ví dụ điều chế 25: 4-phenyloxazol-2-amin



2-bromo-1-phenyletan-1-on (0,100g, 0,502mmol) được hòa tan trong axetonitril (5,02ml), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, và ure (0,302g, 5,02mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở 80°C trong 16 giờ, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 19,8%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 7,74-7,55 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 42,1$ Hz, 2H)

Ví dụ điều chế 26: Metyl 2-(4-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat



Bước 1: Metyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxophorolein-2-yl)phenyl)propanoat

Metyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat (1g, 3,89mmol) và bis(pinacolato)điboron (1,481g, 5,83mmol) được hòa tan trong toluen (19,45ml), phức chất [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi điclometan (0,159g, 0,194mmol) và kali axetat (1,527g, 15,56mmol) được bổ sung vào. Hỗn này được khuấy hồi lưu trong 16 giờ ở 110°C. Nó được lọc qua đệm Xelit và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 72%)

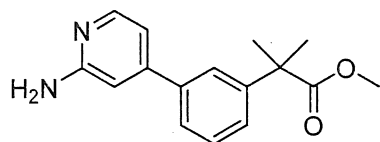
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 13,7$ Hz, 7H), 1,32 (s, 12H)

Bước 2: Metyl 2-(4-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 11 bằng cách sử dụng metyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxophorolein-2-yl)phenyl)propanoat (0,851 g, 2,80mmol) đã thu được trong bước 1 và 4-bromopyridin-2-amin (0,484g, 2,80mmol). (Hiệu suất: 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,10 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 5,5, 1,4$ Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,60 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 27: Metyl 2-(3-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

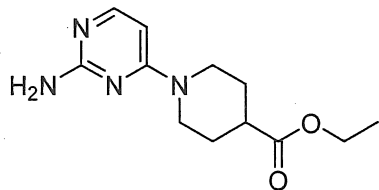


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 26 bằng cách sử dụng metyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat (1g, 3,89mmol). (Hiệu suất 2 bước: 90%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 3H), 6,89 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,51 (s, 2H),

3,70 (s, 3H), 1,65 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 28: Ethyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxylat



Bước 1: Ethyl 1-(2-clopyrimidin-4-yl) piperidin-4-carboxylat

2,4-Điclopyrimidin (0,1g, 0,671mmol) được hòa tan trong etanol (6,71ml), và ethyl piperidin-4-carboxylat (0,124ml, 0,806mmol) và TEA (0,187ml, 1,343mmol) được bổ sung vào. Nó được khuấy ở 85°C trong 3 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong ethyl axetat và được rửa bằng nước. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 80%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,22-4,16 (2H), 3,22-3,06 (2H), 2,63 (tt, $J = 10,6, 4,1$ Hz, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,86-1,67 (2H), 1,29 (td, $J = 7,2, 4,5$ Hz, 3H)

Bước 2: Ethyl 1-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 2 bằng cách sử dụng ethyl 1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxylat (1,43g, 5,30mmol) đã thu được trong bước 1 và *tert*-butyl carbamat (0,683g, 5,83mmol). (Hiệu suất: 37%)

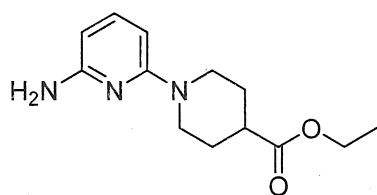
$^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CLOROFOM-D) δ 7,88 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,04-5,92 (1H), 4,76-4,70 (1H), 4,26 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,09-2,93 (m, 2H), 2,66-2,50 (m, 1H), 1,98 (dd, $J = 13,6, 3,8$ Hz, 2H), 1,82-1,68 (2H), 1,64 (s, 9H), 1,31-1,22 (m, 3H)

Bước 3: Ethyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl) piperidin-4-carboxylat

Etyl 1-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxylat (0,480g, 1,370mmol) đã thu được trong bước 2 được hòa tan trong DCM (12,3ml), và tiếp đó axit trifloaxetic (1,37ml) đã hoà tan trong DCM được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong DCM và được rửa bằng nước. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 10,02-9,49 (1H), 7,56 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,90-4,54 (1H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,00-3,77 (1H), 3,28 (d, $J = 16,5$ Hz, 2H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,07 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 1,91-1,69 (2H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 29: Etyl 1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat



Bước 1: Etyl 1-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat

2,6-điclopyridin (0,565g, 3,82mmol) được hòa tan trong etanol (6,71ml), và etyl piperidin-4-carboxylat (0,500g, 3,18mmol) và DIPEA (1,11ml, 6,36mmol) được bổ sung vào. Nó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước, nó được hòa tan trong diethyl ete và được rửa bằng nước. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 53%)

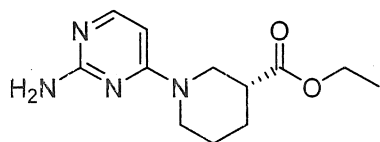
$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,38-4,04 (m, 4H), 3,13-2,91 (m, 2H), 2,55 (tt, $J = 11,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,01 (dd, $J = 13,4, 3,4$ Hz, 2H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Bước 2: Etyl 1-(6-aminopyridin-2-yl) piperidin-4-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 28 (bước 2, bước 3) bằng cách sử dụng ethyl 1-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 36%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 7,49 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,95 (dd, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 2H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,94 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,69-2,54 (m, 1H), 2,08 (dd, $J = 13,9, 3,5$ Hz, 2H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

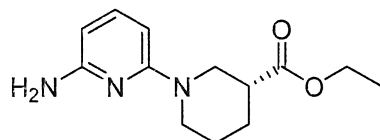
Ví dụ điều chế 30: Ethyl (*R*)-1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 28 bằng cách sử dụng ethyl (*R*)-piperidin-3-carboxylat (0,621ml, 4,03mmol). (Hiệu suất 3 bước: 6%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 7,68 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,49-6,21 (1H), 6,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,01 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,43-3,30 (1H), 3,30-3,16 (1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 1H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 31: Ethyl (*R*)-1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylat

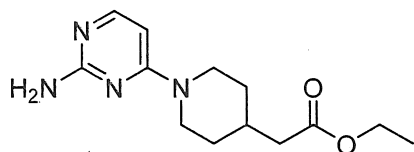


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 29 bằng cách sử dụng ethyl (*R*)-piperidin-3-carboxylat (0,500g, 3,18mmol). (Hiệu suất 3 bước: 37%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 7,49 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,95 (dd, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 2H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,94 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 3,22 (t, J

= 10,8 Hz, 2H), 2,69-2,54 (m, 1H), 2,08 (dd, $J = 13,9, 3,5$ Hz, 2H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 32: Ethyl 2-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)axetat



Bước 1: Ethyl 2-(1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 4 của Ví dụ điều chế 36 bằng cách sử dụng ethyl 2-(piperidin-4-yl)axetat (0,315g, 1,84mmol) đã thu được trong Bước 3, 2,6-điclopyrimidin (2,023mmol) và 0,77ml trietylamin. (Hiệu suất: 86%)

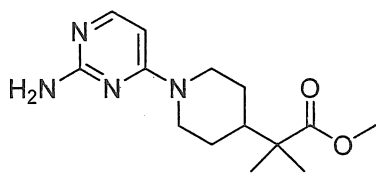
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,90-7,72 (m, 1H), 6,34-6,17 (m, 1H), 4,65-4,02 (m, 2H), 3,98 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,94-2,62 (m, 2H), 2,21-2,04 (m, 2H), 2,04-1,81 (m, 1H), 1,81-1,55 (m, 2H), 1,23-0,93 (m, 5H)

Bước 2: Ethyl 2-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng ethyl 2-(1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)axetat (0,45g, 1,586mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 61%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,92-7,74 (m, 1H), 5,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,88-4,57 (2H), 4,32 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,00-2,71 (m, 2H), 2,41-2,11 (m, 2H), 2,06 (qt, $J = 11,2, 3,8$ Hz, 1H), 1,87-1,63 (m, 2H), 1,37-1,04 (m, 5H)

Ví dụ điều chế 33: Metyl 2-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-2-metylpropanoat



Bước 1: Metyl 2-(1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 4 của Ví dụ điều chế 36 bằng cách sử dụng metyl 2-metyl-2-(piperidin-4-yl)propanoat (0,26g, 1,403mmol) đã thu được trong Bước 4 của Ví dụ điều chế 34 và 2,4-điclopyrimidin (0,23g, 1,544mmol. (Hiệu suất: 81%)

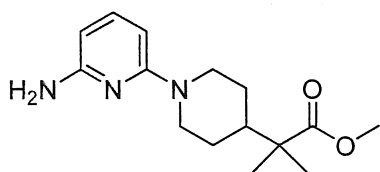
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,13-7,81 (m, 1H), 6,44-6,26 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,72-3,52 (m, 3H), 2,82 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 2,32-1,74 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 1,43-1,16 (m, 2H), 1,16-0,91 (m, 6H)

Bước 2: Metyl 2-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3 và Bước 4) bằng cách sử dụng metyl 2-(1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-2-metylpropanoat (0,344g, 1,155mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 59%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,92-7,67 (m, 1H), 5,96-5,77 (m, 1H), 4,83 (d, $J = 43,0$ Hz, 2H), 4,50-4,27 (m, 2H), 3,72-3,58 (m, 3H), 2,81-2,59 (m, 2H), 1,93-1,70 (m, 1H), 1,68-1,42 (m, 2H), 1,31-1,15 (m, 2H), 1,15-0,96 (m, 6H)

Ví dụ điều chế 34: Metyl 2-(1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-metylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 4-(2-metoxy-2-oxoetyliden)piperidin-1-carboxylat

Metyl 2-(triphenyl- λ^5 -phosphanyliđen)axetat (15,6g, 46,7mmol) và *tert*-

butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (5g, 25,09mmol) được hòa tan trong 50ml toluen và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi xác nhận rằng nguyên liệu đã không còn bằng TLC, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat ($2 \times 30\text{ml}$), hỗn hợp này được rửa bằng nước muối (20ml), dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và tiếp đó dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 94%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 5,70 (s, 1H), 3,74-3,63 (3H), 3,56-3,38 (m, 4H), 2,92 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,36-2,20 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 9H)

Bước 2: *tert*-butyl 4-(2-metoxi-2-oxoetyl)piperidin-1-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 3 của Ví dụ điều chế 94 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 4-(2-metoxi-2-oxoetylidin)piperidin-1-carboxylat (1g, 3,92mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất: 99%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 4,20-3,96 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 3H), 2,73 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,30-2,21 (2H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,70 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 1,51-1,41 (m, 9H), 1,17 (qd, $J = 12,3, 4,2$ Hz, 2H)

Bước 3: *tert*-butyl 4-(1-metoxi-2-metyl-1-oxopropan-2-yl)piperidin-1-carboxylat

1,67ml diisopropylamin được hòa tan trong 7,5ml THF với sự có mặt của nitor, và 4,66ml *n*-butyllithi được bổ sung từ từ từng giọt vào ở 0°C , tiếp đó khuấy trong 30 phút. Tiếp đó, *tert*-butyl 4-(2-metoxi-2-oxoetyl) piperidin-1-carboxylat (1g, 3,89mmol) đã được tổng hợp trong bước 2 được hòa tan trong 5ml THF với sự có mặt của nitor, được bổ sung từ từ nhỏ giọt vào, và được khuấy trong 30 phút. Sau đó, 1,22ml metyl iodua được bổ sung vào và được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Việc này được lặp lại một lần nữa, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, điều đã được xác nhận bằng TLC là phản ứng đã hoàn thành. Phản ứng được dừng amoni clorua, được chiết bằng etyl axetat ($2 \times 20\text{ml}$), được rửa bằng nước muối (10ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được

bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 68%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,70 (q, $J = 4,1$ Hz, 3H), 2,66 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,31-1,18 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 6H)

Bước 4: Metyl 2-metyl-2-(piperidin-4-yl)propanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở bước 3 của Ví dụ điều chế 36 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 4-(1-metoxi-2-metyl-1-oxopropan-2-yl) piperidin-1-carboxylat (0,35g, 1,226mmol) đã được tổng hợp trong bước 3. (Hiệu suất: 99%)

m/z (M+H) $^+$ theo tính toán cho $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 186, thực tế là 186

Bước 5: Metyl 2-(1-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở bước 4 của Ví dụ điều chế 36 bằng cách sử dụng metyl 2-metyl-2-(piperidin-4-yl)propanoat (0,227g, 1,225mmol) đã được tổng hợp trong bước 4. (Hiệu suất: 42%)

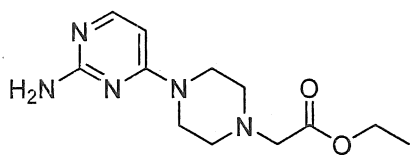
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,48-7,29 (m, 1H), 6,60-6,48 (1H), 6,48-6,37 (1H), 4,44-4,23 (m, 2H), 3,73-3,54 (m, 3H), 2,83-2,62 (m, 2H), 1,90-1,71 (m, 1H), 1,71-1,47 (m, 2H), 1,47-1,19 (m, 2H), 1,19-1,05 (m, 6H)

Bước 6: Metyl 2-(1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3 và Bước 4) bằng cách sử dụng metyl 2-(1-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-metylpropanoat (0,16g, 0,539mmol) đã được tổng hợp trong bước 5. (Hiệu suất 2 bước: 43%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,30-7,17 (m, 1H), 6,07-5,91 (m, 1H), 5,91-5,73 (m, 1H), 4,29 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 4,12 (d, $J = 18,8$ Hz, 2H), 3,66 (dd, $J = 15,8, 14,9$ Hz, 3H), 2,75-2,50 (2H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,61-1,43 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 2H), 1,18-1,04 (m, 6H)

Ví dụ điều chế 35: Etyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)axetat



Bước 1: *tert*-butyl 4-(2-clopyrimidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat

2,4-điclopyrimidin (0,200g, 1,343mmol) được hòa tan trong DCM (6,71ml) và tiếp đó *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (0,300g, 1,611mmol) và DIPEA (0,586ml, 3,36mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 83%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,06 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,71-3,59 (3H), 3,57-3,45 (m, 4H), 1,52-1,43 (9H)

Bước 2: 2-clo-4-(piperazin-1-yl)pyrimidin hydroclorua

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở bước 3 của Ví dụ điều chế 28 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 4-(2-clopyrimidin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (0,332g, 1,11mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất: 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,1, 1,1$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,40 (t, $J = 5,3$ Hz, 4H)

Bước 3: Etyl 2-(4-(2-clopyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)axetat

2-clo-4-(piperazin-1-yl)pyrimidin hydroclorua (0,095g, 0,404mmol) đã thu được trong bước 2 được hòa tan trong axetonitril (4ml), được tiếp sau bởi việc etyl 2-bromoaxetat (0,067ml, 0,606mmol) và kali cacbonat (0,168g, 1,212mmol) được bổ sung vào. Nó được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 33%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,04 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,39 (d,

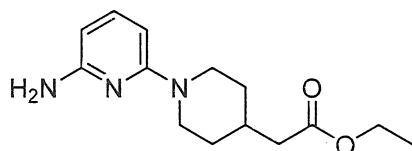
$J = 6,1$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,27 (s, 2H), 2,67 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Bước 4: ethyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 2 bằng cách sử dụng ethyl 2-(4-(2-clopyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)axetat (0,038g, 133mmol) đã thu được trong bước 3. (Hiệu suất 2 bước: 33%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 1,31-1,23 (m, 3H)

Ví dụ điều chế 36: Ethyl 2-(1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)axetat



Bước 1: *tert*-butyl 4-(2-etoxy-2-oxoethylidín)piperidin-1-carboxylat

Ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)axetat (6,75g, 30,1mmol) được hòa tan trong 40ml THF với sự có mặt của nito, natri hydrua (1,204g, 50,2mmol) được bổ sung vào ở 0°C, và *tert*-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (5g, 25,09mmol) được hòa tan trong 10ml THF và được bổ sung từ từ nhỏ giọt vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, điều đã được xác nhận bằng TLC là nguyên liệu đã không còn. Phản ứng được dừng amoni clorua, được chiết bằng ethyl axetat (2 × 30ml) và được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (ethyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 25%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 5,51 (s, 1H), 4,19-4,01 (m, 2H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,08-2,91 (2H), 2,07 (d, $J = 38,4$ Hz, 2H), 1,55-1,36 (9H), 1,31-1,18 (m, 3H)

Bước 2: *tert*-butyl 4-(2-etoxy-2-oxoethyl)piperidin-1-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 3 của Ví dụ điều chế 94 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 4-(2-etoxy-2-oxoethylidín)piperidin-1-carboxylat (0,6g, 2,228mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất: 99%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 4,26-3,90 (m, 4H), 2,84-2,58 (m, 2H), 2,21 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,01-1,78 (m, 1H), 1,73-1,59 (2H), 1,48-1,39 (m, 9H), 1,32-1,19 (m, 3H), 1,19-1,02 (m, 2H)

Bước 3: Ethyl 2-(piperidin-4-yl)axetat

Tert-butyl 4-(2-etoxy-2-oxoethyl)piperidin-1-carboxylat (0,6g, 2,248mmol) đã thu được trong bước 2 được hòa tan trong 10ml diclometan, 2,76ml dung dịch axit clohydric 4M (1,4-đioxan) được bổ sung từng giọt vào và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch nước dung dịch natri hydroxit 1N, được chiết bằng ethyl axetat (2 x 15ml), và được rửa bằng nước muối (10ml), dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (ethyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 99%)

m/z (M+H) $^+$ theo tính toán cho $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 172, thực tế là 172

Bước 4: Ethyl 2-(1-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)axetat

Ethyl 2-(piperidin-4-yl)axetat (0,385g, 2,247mmol) đã thu được trong bước 3, 2,6-diclopyridin (0,399g, 2,7mmol) và 0,982ml of DIPEA được hòa tan trong 8mL DMF và được khuấy ở 100°C trong 15 giờ. Sau khi xác nhận bằng TLC là phản ứng đã hoàn thành, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng ethyl axetat (2 x 15ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (ethyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 35%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,38 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,38-4,23 (2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,88 (td, J

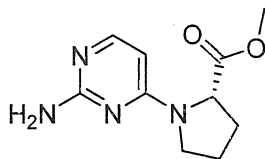
= 12,7, 2,3 Hz, 2H), 2,36-2,19 (m, 2H), 2,17-1,98 (m, 1H), 1,88-1,75 (2H), 1,37-1,19 (m, 5H)

Bước 5: Ethyl 2-(1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng ethyl 2-(1-(6-clopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)axetat (0,22g, 0,778mmol) đã thu được trong Bước 4. (Hiệu suất 2 bước: 69%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,30 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,33-4,22 (2H), 4,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 12,2$ Hz, 2H), 2,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,02 (tt, $J = 11,3, 3,8$ Hz, 1H), 1,80 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,41-1,21 (m, 5H)

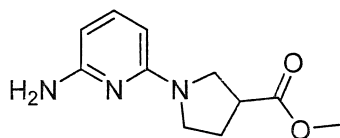
Ví dụ điều chế 37: Metyl (2-aminopyrimidin-4-yl)-L-prolinat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 28 bằng cách sử dụng metyl L-prolinat hydroclorua (0,267g, 1,611mmol). (Hiệu suất 3 bước: 40%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,88 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,03-5,72 (1H), 4,70 (s, 2H), 4,65-4,41 (1H), 3,88-3,70 (3H), 3,70-3,55 (1H), 3,55-3,30 (1H), 2,52-2,22 (1H), 2,22-2,00 (m, 3H)

Ví dụ điều chế 38: Metyl 1-(6-aminopyridin-2-yl)pyrolidin-3-carboxylat

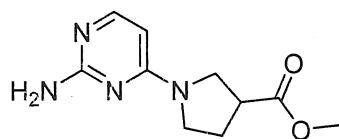


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều

chế 29 bằng cách sử dụng methyl pyrrolidin-3-carboxylat hydroclorua (0,500g, 3,02mmol). (Hiệu suất 3 bước: 10%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,26 (m, 1H), 5,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,26-4,07 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 4H), 3,70-3,53 (m, 2H), 3,53-3,37 (m, 1H), 3,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,37-2,20 (m, 2H)

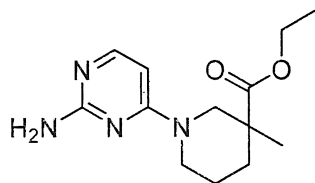
Ví dụ điều chế 39: Metyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-carboxylat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 28 bằng cách sử dụng methyl pyrrolidin-3-carboxylat hydroclorua (0,667g, 4,03mmol). (Hiệu suất 3 bước: 14%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 7,77 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,79-3,65 (m, 4H), 3,65-3,46 (m, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,21 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H)

Ví dụ điều chế 40: Etyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-methylpiperidin-3-carboxylat



Bước 1: 1-(*tert*-butyl) 3-etyl piperidin-1,3-đicarboxylat

Etyl piperidin-3-carboxylat (1,0g, 6,36mmol) được hòa tan trong DCM (50ml), và tiếp đó đi-*tert*-butyl đicacbonat (1,754ml, 7,63mmol) và TEA (1,733ml, 12,72mmol) được bổ sung vào. Nó được khuấy khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước, nó được hòa tan trong DCM và được rửa bằng nước. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 70%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,94 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,45 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,06 (dd, $J = 13,1, 4,0$ Hz, 1H), 1,72 (dt, $J = 13,1, 3,7$ Hz, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,51-1,45 (m, 10H), 1,32-1,17 (m, 3H)

Bước 2: 1-(*tert*-butyl) 3-etyl 3-metylpiperidin-1,3-đicarboxylat

Diisopropylamin (1,277ml, 8,96mmol) được hòa tan trong THF (22,4ml), và tiếp đó *n*-butyllithi (3,58ml, 8,96mmol) được bổ sung vào ở -78°C . Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 10 phút, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và tiếp đó được hạ xuống nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung 1-(*tert*-butyl) 3-etyl piperidin-1,3-đicarboxylat (1,153g, 4,48mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong THF (22,40ml). Sau khi khuấy ở -78°C trong 1 giờ, iodometan (0,336ml, 5,37mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi phản ứng được dừng bằng dung dịch nước amoni clorua, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 21%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 4,21-4,03 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,32-3,18 (m, 1H), 3,17-3,07 (1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,58 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,52 (dd, $J = 9,6, 4,1$ Hz, 0H), 1,48-1,38 (m, 11H), 1,29-1,20 (m, 3H), 1,14 (s, 3H)

Bước 3: Etyl 3-metylpiperidin-3-carboxylat hydroclorua

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 1 bằng cách sử dụng 1-(*tert*-butyl) 3-etyl 3-metylpiperidin-1,3-đicarboxylat (0,250g, 0,921mmol) đã thu được trong bước 2 và bước tiếp theo sử dụng luôn mà không cần tinh chế thêm.

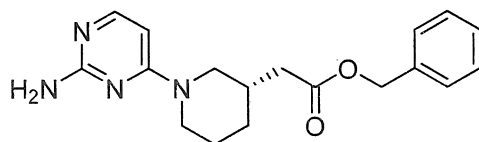
m/z ($M+H$) $^+$ theo tính toán cho $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 172, thực tế là 172

Bước 4: Etyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-metylpiperidin-3-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 28 bằng cách sử dụng ethyl 3-methylpiperidin-3-carboxylat hydroclorua (0,191g, 0,921mmol) đã thu được trong bước 3. (Hiệu suất 3 bước: 45%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 7,83 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 4,31-4,02 (m, 3H), 3,98 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,24-2,93 (m, 2H), 2,18 (dt, $J = 13,2, 5,0$ Hz, 1H), 1,69-1,53 (m, 2H), 1,53-1,41 (m, 1H), 1,20-0,94 (m, 6H)

Ví dụ điều chế 41: Benzyl (*S*)-2-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)axetat



Bước 1: axit (*R*)-1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylic

Hợp chất trung gian đã thu được trong Ví dụ điều chế 30, ethyl (*R*)-1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylat (0,950g, 3,52mmol) được bổ sung vào THF (17,6ml) và ethanol (17,6ml), và tiếp đó dung dịch nước natri hydroxit 6N (2,94ml, 17,61mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong ethyl axetat và được rửa bằng nước. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 66%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,40-4,18 (1H), 4,18-4,11 (2H), 4,02 (s, 1H), 3,39 (dd, $J = 13,5, 9,4$ Hz, 1H), 3,25 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,61-2,44 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,93-1,70 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 1H), 1,25 (td, $J = 7,1, 2,7$ Hz, 3H)

Bước 2: Benzyl (*S*)-2-(1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)axetat

Axit (*R*)-1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylic (0,300g, 1,241mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong DCM (12,4ml), và tiếp đó oxalyl clorua (0,543ml, 6,21mmol) và DMF (0,481 μ l, 6,21 μ mol) lần lượt được bổ sung vào từng giọt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung

môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất phản ứng được hòa tan trong axetonitril (10,3ml) và THF (10,3ml), và tiếp đó trimetylsilyldiazometan (1,86ml, 3,72mmol) đã hoà tan trong 2*M* dietyl ete ở 0°C được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất phản ứng được hòa tan trong 2,4,6-trimetylpyridin (8,26ml), rượu benzylic (0,271ml, 2,61mmol) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy ở 180°C trong 7 phút. Sau khi phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước, nó được hòa tan trong dietyl ete, được rửa bằng nước, và được làm khô trên magie sulfat. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 52%)

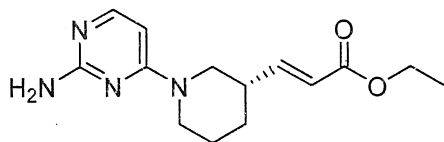
¹H-NMR (500MHz, CLOROFORM-D) δ 8,07 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,49-4,17 (1H), 4,06 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 13,3, 9,3 Hz, 1H), 3,40-3,26 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,17 (dd, *J* = 17,7, 4,6 Hz, 1H), 2,01-1,79 (m, 2H), 1,73-1,54 (m, 1H)

Bước 3: Benzyl (*S*)-2-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 2 bằng cách sử dụng benzyl (*S*)-2-(1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)axetat (0,224g, 0,648mmol) đã thu được trong bước 2. (Hiệu suất 2 bước: 40%)

¹H-NMR (500MHz, CLOROFORM-D) δ 7,82 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 5H), 5,89 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,17 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,18 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,77 (dd, *J* = 13,1, 10,1 Hz, 1H), 2,44-2,25 (m, 2H), 2,07 (dd, *J* = 10,7, 7,3 Hz, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,72 (dt, *J* = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 1,60-1,47 (m, 1H), 1,39-1,22 (m, 1H)

Ví dụ điều chế 42: Ethyl (*S,E*)-3-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)acrylat



Bước 1: *tert*-butyl (*R*)-3-formylpiperidin-1-carboxylat

1-(*tert*-butyl) 3-etyl piperidin-1,3-đicarboxylat (1,73g, 6,72mmol) đã thu

được trong bước 1 của Ví dụ điều chế 40 được hòa tan trong toluen (67,2ml) và tiếp đó 1 M diisobutyl nhôm hydrua (16,81ml, 16,81mmol) được bổ sung từng giọt vào ở -78°C và được khuấy trong 3 giờ và 30 phút. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung từ từ ethyl axetat (10ml) và metanol (5ml) vào ở -78°C . Sau 15 phút, dung dịch nước 1M của natri kali tartrat được bổ sung vào và được khuấy trong 1 giờ, và tiếp đó được pha loãng bằng ethyl axetat và được lọc để loại bỏ chất kết tủa. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm và tiếp đó được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 20%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 9,69 (s, 1H), 3,91 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,31 (dd, $J = 13,5, 8,5$ Hz, 1H), 3,14-2,99 (m, 1H), 2,41 (s, 1H), 1,93 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 1,76-1,59 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,46-1,36 (9H)

Bước 2: *tert*-butyl (S,E)-3-(3-etoxy-3-oxopro-1-phen-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (*R*)-3-formylpiperidin-1-carboxylat (0,283g, 1,327mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong DCM (6,63ml), và ethyl 2-(triphenyl-15-phosphanylidene) axetat (0,601g, 1,725mmol) được bổ sung vào, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm và tiếp đó được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 96%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 6,83 (dd, $J = 15,8, 6,6$ Hz, 1H), 5,85 (dd, $J = 16,0, 1,4$ Hz, 1H), 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,89 (td, $J = 8,6, 4,3$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,43-2,22 (m, 1H), 1,87 (dd, $J = 13,0, 3,9$ Hz, 1H), 1,67 (dt, $J = 13,0, 3,9$ Hz, 1H), 1,48 (s, 1H), 1,43 (d, $J = 14,6$ Hz, 9H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,27 (dd, $J = 13,5, 6,2$ Hz, 3H)

Bước 3: Ethyl (S,E)-3-(1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)acrylat

Ethyl (S,E)-3-(piperidin-3-yl)acrylat hydroclorua được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 1 bằng cách sử dụng *tert*-butyl (S,E)-3-(3-etoxy-3-oxopro-1-phen-1-yl)piperidin-1-carboxylat đã thu được trong bước 2, và tiếp đó sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của

Ví dụ điều chế 28 mà không cần tinh chế thêm. (Hiệu suất: 91%)

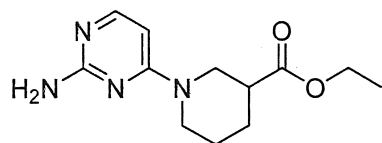
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 15,8, 7,1$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,89 (dd, $J = 16,0, 1,4$ Hz, 1H), 4,51-4,15 (m, 3H), 3,06-2,92 (m, 1H), 2,86 (dd, $J = 13,0, 10,7$ Hz, 1H), 2,51-2,31 (m, 1H), 2,01-1,92 (1H), 1,90-1,78 (1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Bước 4: Ethyl (*S,E*)-3-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)acrylat

Sản phẩm mong muốn được điều chế theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 2 bằng cách sử dụng ethyl (*S,E*)-3-(1-(2-clopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)acrylat đã thu được trong bước 3. (Hiệu suất 2 bước: 49%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 7,94-7,81 (m, 1H), 6,91 (dd, $J = 15,9, 7,0$ Hz, 1H), 5,97 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,95-5,84 (1H), 4,73 (d, $J = 18,0$ Hz, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,20-4,06 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,78 (dd, $J = 13,1, 10,4$ Hz, 1H), 2,48-2,31 (1H), 1,98 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 43: Ethyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylat

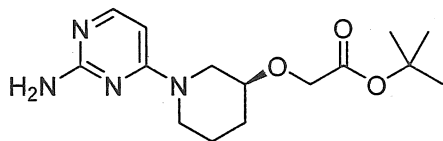


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 28 bằng cách sử dụng ethyl piperidin-3-carboxylat (0,626ml, 4,03mmol). (Hiệu suất 3 bước: 14%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 7,86 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,58-4,29 (1H), 4,29-4,14 (2H), 4,14-4,01 (1H), 3,33-3,12 (1H), 3,12-2,98 (1H), 2,67-2,43 (m, 1H), 2,23-1,96 (1H), 1,82 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,74-1,61 (1H), 1,56 (s, 1H), 1,39-1,23 (3H)

Ví dụ điều chế 44: *tert*-butyl (*S*)-2-((1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-

yl)oxy)axetat



Bước 1: Benzyl (*S*)-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat

(*S*)-piperidin-3-ol hydroclorua (1,0g, 7,27mmol) được hòa tan trong DCM (14,5ml), TEA (2,026ml, 14,53mmol) được bổ sung vào, và benzyl cacbonocloridat (1,025ml, 7,27mmol) được bổ sung từng giọt vào ở 0°C trong 2 giờ và 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy tiếp ở 0°C trong 30 phút, được pha loãng bằng DCM, và được rửa bằng dung dịch nước 1N HCl. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và tiếp đó dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nó được sử dụng luôn trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H-NMR (500MHz, CLOROFORM-D) δ 7,57-7,31 (m, 5H), 5,27-5,09 (2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,38-3,15 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,87-1,73 (1H), 1,73-1,46 (m, 3H)

Bước 2: Benzyl (*S*)-3-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethoxy)piperidin-1-carboxylat

Sau khi hòa tan benzyl (*S*)-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (7,27mmol) đã thu được trong bước 1 trong toluen (14,5ml), *tert*-butyl 2-bromoaxetat (1,611ml, 10,91mmol) và tetra-*n*-butylamoni hydro sulfat (0,074g, 0,218mmol) đã hoà tan trong 5ml nước được bổ sung vào. Natri hydroxit (7,27g, 182mmol) đã hoà tan trong 7,27ml nước được bổ sung từng giọt vào phản ứng này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước muối. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (Hiệu suất: 59%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,46-7,26 (5H), 5,11 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,88 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,21-3,07 (2H), 1,96 (s, 1H), 1,77 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 1,59 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,45 (s,

9H)

Bước 3: *tert*-butyl (*S*)-2-(piperidin-3-yloxy)axetat

Benzyl (*S*)-3-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoetoxy)piperidin-1-carboxylat đã thu được trong bước 2 được hòa tan trong etanol (21,2ml), và tiếp đó Pd/C (0,1485g, 1,395mmol) được bổ sung vào và phản ứng khử bảo vệ được thực hiện nhờ sử dụng bóng hydro. Sau khi lọc qua đệm Xelit, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 100%)

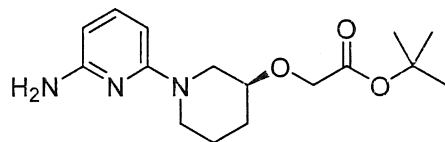
¹H-NMR (500MHz, CLOROFORM-D) δ 4,03 (dd, $J = 25,9, 16,5$ Hz, 2H), 3,45-3,31 (m, 1H), 3,09 (dd, $J = 12,4, 2,6$ Hz, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,78-2,62 (2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,79-1,70 (1H), 1,61 (tt, $J = 12,8, 4,4$ Hz, 1H), 1,56-1,39 (m, 11H)

Bước 4: *tert*-butyl (*S*)-2-((1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 28 bằng cách sử dụng *tert*-butyl (*S*)-2-(piperidin-3-yloxy)axetat (0,517g, 1,577mmol) đã thu được trong bước 3. (Hiệu suất 3 bước: 50%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,83 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,15 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,06-4,00 (2H), 3,87 (s, 1H), 3,41 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,21-3,04 (m, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,53-1,38 (m, 11H)

Ví dụ điều chế 45: *tert*-butyl (*S*)-2-((1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-3-yl)oxy)axetat

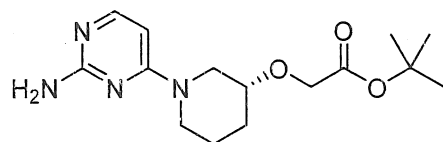


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 29 và Ví dụ điều chế 2 bằng cách sử dụng *tert*-butyl (*S*)-2-

(piperidin-3-yloxy)axetat (0,503g, 2,336ml) đã điều chế trong bước 3 của Ví dụ điều chế 44. (Hiệu suất 3 bước: 6%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 12,3, 4,1$ Hz, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,45 (td, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 1H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,09 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

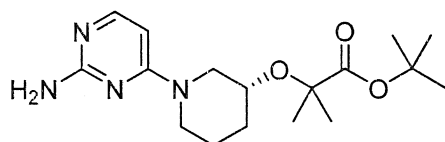
Ví dụ điều chế 46: *tert*-butyl (*R*)-2-((1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)axetat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 44 bằng cách sử dụng (*R*)-piperidin-3-ol hydroclorua (1,0g, 7,27mmol). (Hiệu suất 5 bước: 23%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,80 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,21-4,08 (1H), 4,08-3,96 (2H), 3,84 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,55-3,37 (m, 1H), 3,27-3,08 (2H), 2,29-1,89 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,47 (s, 9H)

Ví dụ điều chế 47: *tert*-butyl (*R*)-2-((1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)-2-metylpropanoat



Bước 1: (*R*)-1-benzylpiperidin-3-ol

(*R*)-piperidin-3-ol hydroclorua (1,0g, 7,27mmol) được hòa tan trong DMF (14,5ml) và kali cacbonat (2,210g, 15,99mmol) và benzyl bromua (0,951ml,

7,99mmol) được bổ sung vào. Phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 3 ngày. Sau khi lọc kali cacbonat, dung môi DMF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 57%)

¹H-NMR (500MHz, CLOROFORM-D) δ 7,33 (td, $J = 8,0, 6,1$ Hz, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,84 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,50 (d, $J = 14,0$ Hz, 3H), 2,27 (s, 1H), 1,95-1,74 (1H), 1,75-1,46 (m, 3H)

Bước 2: *tert*-butyl (*R*)-2-((1-benzylpiperidin-3-yl)oxy)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 44 bằng cách sử dụng (*R*)-1-benzylpiperidin-3-ol (0,785g, 4,10mmol) đã điều chế trong bước 1. (Hiệu suất: 40%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,39-7,26 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,06-2,91 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,07-1,90 (3H), 1,71 (dt, $J = 13,7, 3,7$ Hz, 1H), 1,55-1,46 (1H), 1,46-1,40 (m, 9H), 1,28 (ddd, $J = 22,1, 12,2, 4,5$ Hz, 1H)

Bước 3: *tert*-butyl (*R*)-2-((1-benzylpiperidin-3-yl)oxy)-2-metylpropanoat

Sau khi hòa tan *tert*-butyl (*R*)-2-((1-benzylpiperidin-3-yl)oxy)axetat (0,507g, 1,660mmol) đã điều chế trong bước 2 trong THF (10ml), lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,938ml, 2,52mmol) được bổ sung vào ở -78°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp này được làm lạnh xuống -78°C, và tiếp đó iodometan (0,068ml, 1,109mmol) đã hoà tan trong THF (0,7ml) được bổ sung vào. Nó được khuấy một lần nữa ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. *Tert*-butyl 2-(((*R*)-1-benzylpiperidin-3-yl)oxy)propanoat mà đã được thêm vào một nhóm methyl đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. Phương pháp tương tự được lặp lại để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 38%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,28 (d, $J = 4,6$ Hz, 4H), 7,24-7,15 (m, 1H), 3,48 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,01 (dt, $J = 10,5, 2,1$ Hz, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,04-1,81 (m, 4H), 1,64 (tt, $J = 10,2, 3,4$ Hz, 1H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 9H), 1,34 (s, 3H), 1,33-1,29 (m, 3H), 1,29-

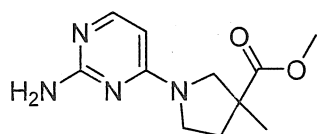
1,14 (m, 1H)

Bước 4: *tert*-butyl (*R*)-2-((1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)-2-methylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 44 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng *tert*-butyl (*R*)-2-((1-benzylpiperidin-3-yl)oxy)-2-methylpropanoat đã điều chế trong bước 3. (Hiệu suất 4 bước: 43%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,14 (d, $J = 95,6$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,33-2,01 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,38 (d, $J = 14,2$ Hz, 6H)

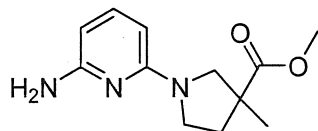
Ví dụ điều chế 48: Metyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 40 bằng cách sử dụng metyl pyrrolidin-3-carboxylat hydroclorua (1,0g, 6,04mmol). (Hiệu suất 6 bước: 30%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,82 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,99-3,76 (1H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (s, 1H), 2,54-2,36 (1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (s, 3H)

Ví dụ điều chế 49: Metyl 1-(6-aminopyridin-2-yl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylat

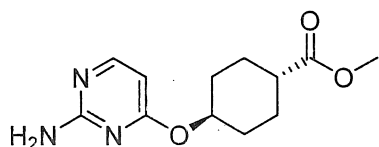


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 29 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian, metyl 3-methylpyrrolidin-3-carboxylat hydroclorua (0,390g, 2,171mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều

chế 48. (Hiệu suất 3 bước: 10%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,83 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,57-3,41 (m, 2H), 3,32 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,51-2,36 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,37 (s, 3H)

Ví dụ điều chế 50: Metyl (1*R*,4*r*)-4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat



Bước 1: Metyl (1*R*,4*r*)-4-hydroxyxyclohexan-1-carboxylat

Axit (1*R*,4*r*)-4-hydroxyxyclohexan-1-carboxylic (0,300g, 2,081mmol) được hòa tan trong metanol (10ml) và axit sulfuric (0,017ml, 0,312mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở 60°C trong 16 giờ, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 100%)

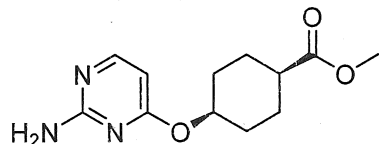
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,25 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,64-6,50 (m, 1H), 5,16-5,05 (1H), 3,73-3,62 (m, 3H), 2,35 (tt, $J = 11,4, 3,7$ Hz, 1H), 2,18 (dt, $J = 12,8, 3,5$ Hz, 2H), 2,07 (dd, $J = 14,2, 3,7$ Hz, 2H), 1,74-1,56 (m, 2H), 1,49 (ddd, $J = 23,0, 12,7, 3,5$ Hz, 2H)

Bước 2: Metyl (1*R*,4*r*)-4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 117 bằng cách sử dụng metyl (1*R*,4*r*)-4-hydroxyxyclohexan-1-carboxylat (0,333g, 2,105mmol). (Hiệu suất 2 bước: 28%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,98 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,02-4,89 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,68 (dd, $J = 7,3, 2,7$ Hz, 5H), 2,44-2,26 (m, 1H), 2,20-1,99 (m, 4H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,52 (s, 1H), 1,41 (dd, $J = 12,6, 3,4$ Hz, 1H)

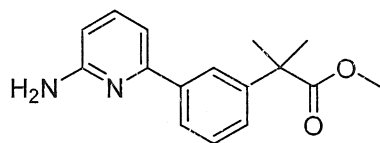
Ví dụ điều chế 51: Metyl (1*S*,4*s*)-4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 50 bằng cách sử dụng axit (1*S*,4*s*)-4-hydroxycyclohexan-1-carboxylic (1,000g, 6,94mmol). (Hiệu suất 3 bước: 20%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,93 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,00 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,20-4,97 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,04-1,81 (m, 4H), 1,79-1,52 (m, 4H)

Ví dụ điều chế 52: Metyl 2-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat



Bước 1: Metyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat

Sau khi hòa tan metyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat (250mg, 0,972mmol), 4,4,4,4,5,5,5,5-octametyl-2,2-bi(1,3,2-đioxaborolan) (296mg, 1,17mmol), kali axetat (286mg, 2,92mmol) và phức chất 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen-paladi(II)điclorua điclometan (39,7mg, 0,0490mmol) trong 9,72ml 1,4-đioxan, oxy đã hòa tan được loại bỏ thông qua việc thổi bọt khí nitơ cùng với khuấy, và luồng không khí bên ngoài vào bị chặn trong một bình chứa kín. Phản ứng này được khuấy ở 110°C trong 15 giờ và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi lọc qua đệm Xelit và loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan). (Hiệu suất: 94%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,46-7,37 (1H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,34 (s, 12H)

Bước 2: Metyl 2-(3-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

Metyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (279mg, 0,917mmol) đã được tổng hợp trong bước 1 và *tert*-butyl (6-bromopyridin-2-yl)carbammat (251mg, 0,917mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 73, dung dịch nước natri cacbonat 2M (1,38ml, 2,75mmol) và bis(triphenylphosphino)điclopaladi (64mg, 0,092mmol) được hòa tan trong 7,64ml đimetoxyetan, và oxy đã hoà tan được loại bỏ thông qua việc thổi bọt khí nitơ cùng với khuấy, và luồng không khí bên ngoài vào bị chặn trong một bình chứa kín. Phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 15 giờ và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi lọc qua đệm Xelit và loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước muối. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan). (Hiệu suất: 72%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,95 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 7,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,76-7,66 (1H), 7,42-7,33 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,55 (s, 9H)

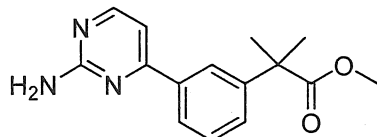
Bước 3: Metyl 2-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 4 của Ví dụ điều chế 19 bằng cách sử dụng metyl 2-(3-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (244mg, 0,659mmol) đã được tổng hợp trong bước 2. (Hiệu suất: 81%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,92 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,84-7,70 (m, 1H), 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (dt, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,54-6,39 (1H), 4,49 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,64 (s,

6H)

Ví dụ điều chế 53: Metyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat



Bước 1: Metyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat

Metyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat (0,5g, 1,944mmol) và 4,4,4,4,5,5,5,5-oxametyl-2,2-bis(1,3,2-dioxaborolan) (0,494g, 1,944mmol), kali axetat (0,478g, 4,862mmol), phức chất 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxendiclopalađi(II)điclometan (0,08g, 0,098mmol) được hòa tan trong 8ml 1,4-đioxan và được khuấy ở 110°C trong 4 giờ. Sau khi xác nhận bằng TLC là phản ứng đã hoàn thành, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat (2 × 15ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 85%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,76 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,71-3,53 (m, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,33 (s, 12H)

Bước 2: Metyl 2-(3-(2-clopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

Metyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat đã thu được trong bước 1 (0,25g, 0,822mmol), 2,4-điclopyrimidin (0,147g, 0,986mmol), 1ml natri cacbonat và bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (0,058g, 0,082mmol) được hòa tan trong 4ml DME và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Sau khi xác nhận bằng TLC là phản ứng đã hoàn thành, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat (2 × 15ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và

dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 80%)

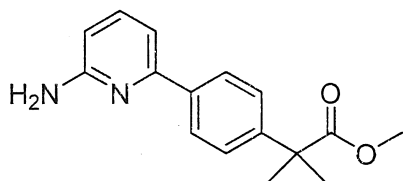
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,66-8,55 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 7,98-7,85 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,56-7,38 (m, 2H), 3,70-3,59 (3H), 1,67-1,58 (m, 6H)

Bước 3: Metyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng metyl 2-(3-(2-clopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,19g, 0,653mmol) đã thu được trong bước 2. (Hiệu suất 2 bước: 64%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dt, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,38 (2H), 7,06 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,65 (t, J = 15,3 Hz, 3H), 1,63 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 54: Metyl 2-(4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat



Bước 1: Metyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 53 bằng cách sử dụng metyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat (1g, 3,89mmol). (Hiệu suất: 95%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 3,74-3,59 (m, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,37-1,32 (m, 12H)

Bước 2: Metyl 2-(4-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 53 bằng cách sử dụng methyl 2-methyl-2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (0,62g, 2,038mmol) đã thu được trong bước 1 và *tert*-butyl (6-clopyridin-2-yl)carbammat (0,559g, 2,446mmol). (Hiệu suất: 62%)

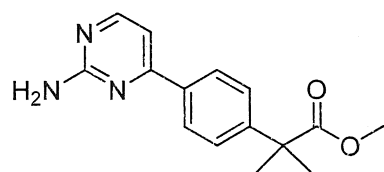
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,88 (dt, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,52 (s, 9H)

Bước 3: Metyl 2-(4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 4 của Ví dụ điều chế 19 bằng cách sử dụng methyl 2-(4-(6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,467g, 1,263mmol) đã thu được trong bước 2. (Hiệu suất: 78%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,99-7,75 (m, 2H), 7,57-7,44 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,16-6,94 (m, 1H), 6,51-6,35 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,72-3,51 (m, 3H), 1,73-1,51 (m, 6H)

Ví dụ điều chế 55: Metyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat



Bước 1: Metyl 2-(4-(2-clopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 53 bằng cách sử dụng methyl 2-methyl-2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (0,7g, 2,301mmol) đã thu được trong bước 1 của Ví dụ điều chế 54 và 2,4-điclopyrimidin (0,411g, 2,76mmol). (Hiệu suất: 99%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,65-8,56 (m, 1H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 3,66 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H), 1,62 (d,

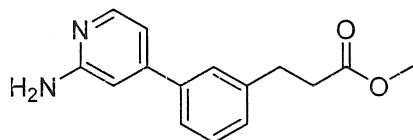
$J = 9,6 \text{ Hz}$, 6H)

Bước 2: Metyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng metyl 2-(4-(2-clopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,59g, 2,029mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 44%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,43-8,20 (m, 1H), 8,05-7,83 (m, 2H), 7,54-7,34 (2H), 7,06-6,89 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,70-3,55 (m, 3H), 1,69-1,51 (m, 6H)

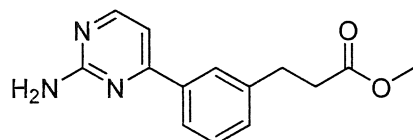
Ví dụ điều chế 56: Metyl 3-(3-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)propanoat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 26 bằng cách sử dụng metyl 3-(3-bromophenyl)propanoat (1g, 4,11mmol). (Hiệu suất 2 bước: 69%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,13 (d, $J = 5,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 2H), 7,40 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 5,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,64-4,42 (2H), 3,70 (s, 3H), 3,04 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 2H), 2,70 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 2H)

Ví dụ điều chế 57: Metyl 3-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)propanoat

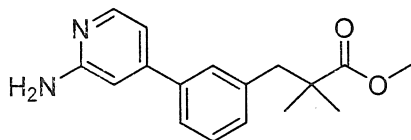


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 28 và Ví dụ điều chế 2 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian,

metyl 3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (0,200g, 0,689mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 56. (Hiệu suất 3 bước: 43%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,47-7,37 (1H), 7,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,57-5,31 (2H), 3,70 (d, $J = 22,6$ Hz, 3H), 3,03 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H)

Ví dụ điều chế 58: Metyl 3-(3-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Bước 1: Metyl 3-(3-bromophenyl)-2,2-dimetylpropanoat

Diisopropylamin (20,5ml, 144mmol) được bổ sung vào 400ml tetrahydrofuran khan, và 2,5 *M* *n*-butyllithi (57,6ml, 144mmol) được bổ sung từ từ từng giọt vào ở -78°C . Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 20 phút. Nhiệt độ được nâng lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 10 phút, tiếp đó được hạ xuống -78°C và được khuấy trong 10 phút. Dung dịch phản ứng này được bổ sung từng giọt vào metyl isobutyrat (16,5ml, 144mmol) đã hoà tan trong 100ml tetrahydrofuran khan. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, và 1-bromo-3-(bromometyl)benzen (30,0g, 120mmol) đã hoà tan trong 100ml tetrahydrofuran khan được bổ sung từ từ nhỏ giọt vào. Dung dịch phản ứng này được nâng lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 20 phút. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào dung dịch phản ứng này, được tiếp sau bởi việc chiết bằng dietyl ete. Lóp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm và tiếp đó được tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26-7,20 (1H), 7,13 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 1,18 (s, 6H)

Bước 2: Metyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng metyl 3-(3-bromophenyl)-2,2-đimetylpropanoat đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất: 73%)

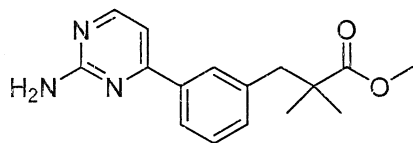
$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,18 (s, 6H)

Bước 3: Metyl 3-(3-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng 4-bromopyridin-2-amin (109mg, 0,628mmol) và metyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (200mg, 0,628mmol) đã thu được trong bước 2, và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không cần tinh chế.

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,11 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,56-4,43 (2H), 3,66 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,21 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 59: Metyl 3-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: Metyl 3-(3-(2-clopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng 2,4-điclopyrimidin (1,40g, 9,43mmol) và metyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (3,00g, 9,43mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 58.

(Hiệu suất: 76%)

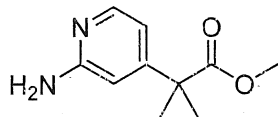
$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 1,22 (s, 6H)

Bước 2: Metyl 3-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở các bước 3, 4 của Ví dụ điều chế 19 bằng cách sử dụng metyl 3-(3-(2-clopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (2,18g, 7,15mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 44%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,80-7,69 (1H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12-6,97 (1H), 5,31 (d, $J = 22,0$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 1,21 (s, 6H)

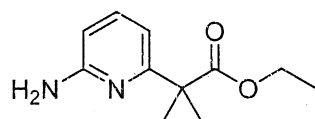
Ví dụ điều chế 60: Metyl 2-(2-aminopyridin-4-yl)-2-metylpropanoat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 bằng cách sử dụng axit 2-(2-clopyridin-4-yl)axetic (5,00g, 29,1mmol). (Hiệu suất 4 bước: 5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,00 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,66-6,54 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,52 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 61: Etyl 2-(6-aminopyridin-2-yl)-2-metylpropanoat



Bước 1: Etyl 2-(6-clopyridin-2-yl)axetat.

Diisoprylamin (1,77ml, 12,4mmol) được bổ sung vào 20ml

tetrahydrofuran khan, và 2,5M *n*-butyllithi (4,97ml, 12,4mmol) được bổ sung từ từ từng giọt vào ở -78°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 20 phút. Nhiệt độ được nâng lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 10 phút, tiếp đó được hạ xuống -78°C và được khuấy trong 10 phút. 2-clo-6-methylpyridin (0,57ml, 5,2mmol) đã hoà tan trong 100ml tetrahydrofuran khan được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, và diethyl cacbonat (0,75ml, 6,2mmol) đã hoà tan trong 100ml tetrahydrofuran khan được bổ sung từ từ nhỏ giọt vào. Dung dịch phản ứng này được nâng lên 0°C và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hoà vào dung dịch phản ứng này, được tiếp sau bởi việc chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm và tiếp đó được tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 88%)

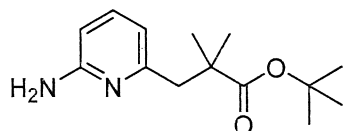
¹H-NMR (CLOROFOM-D) δ 7,61 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,29-1,20 (m, 3H)

Bước 2: Ethyl 2-(6-aminopyridin-2-yl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 2, Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng ethyl 2-(6-clopyridin-2-yl)axetat (903mg, 4,52mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 3 bước: 5%)

¹H-NMR (CLOROFOM-D) δ 7,38 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 62: *tert*-butyl 3-(6-aminopyridin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: 2-(bromometyl)-6-clopyridin

2-clo-6-methylpyridin (3,00g, 23,5mmol), *N*-bromosuxinimit (4,19g,

23,5mmol) và 2,2'-azobis(2-metylpropionitryl) (0,077 g, 0,47mmol) được hòa tan trong 50ml 1,2-đicloetan, được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ, và được rửa bằng nước muối. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan). (Hiệu suất: 25%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,67 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,50 (s, 2H)

Bước 2: *tert*-butyl 3-(6-clopyridin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở bước 1 của Ví dụ điều chế 58 bằng cách sử dụng 2-(bromometyl)-6-clopyridin (1,23g, 5,96mmol) đã thu được trong bước 1 và *tert*-butyl isobutyrat (1,03g, 7,15mmol). (Hiệu suất: 84%)

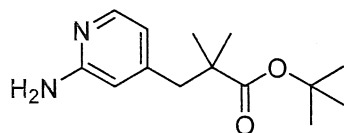
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,00 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,18 (s, 6H)

Bước 3: *tert*-butyl 3-(6-aminopyridin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(6-clopyridin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoat (1,35g, 5,00mmol) đã thu được trong bước 2. (Hiệu suất 2 bước: 9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,34-6,29 (1H), 4,27 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,20-1,13 (6H)

Ví dụ điều chế 63: *tert*-butyl 3-(2-aminopyridin-4-yl)-2,2-đimetylpropanoat

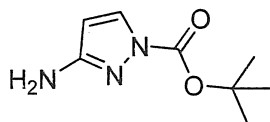


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 62 bằng cách sử dụng 2-clo-4-metylpyridin (3,00g, 23,5mmol). (Hiệu suất 4

bước: 3%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,94 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,14 (s, 6H)

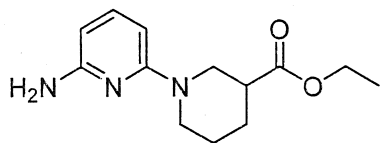
Ví dụ điều chế 64: *tert*-butyl 3-amino-1*H*-pyrazol-1-carboxylat



Sau khi hòa tan 1*H*-pyrazol-3-amin (0,500g, 6,02mmol), TEA (1,677ml, 12,03mmol) và 4-dimethylaminopyridin (0,049g, 0,403mmol) trong 1,4-dioxan (20,06ml), di-*tert*-butyl dicacbonat (1,590ml, 6,92mmol) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước muối. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (Hiệu suất: 84%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 7,86 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 1,64 (s, 9H)

Ví dụ điều chế 65: Ethyl 1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylat

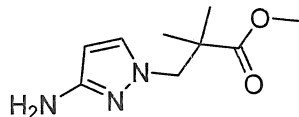


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 29 bằng cách sử dụng ethyl piperidin-3-carboxylat (0,500g, 3,18mmol). (Hiệu suất 3 bước: 24%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 7,49 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,97 (dd, $J = 20,1, 8,2$ Hz, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 13,1, 9,8$ Hz, 1H), 3,19 (dd, $J = 13,0, 9,9$ Hz, 1H), 2,84-2,59 (m, 1H), 2,16 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,83-1,65 (m, 2H), 1,28

(t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

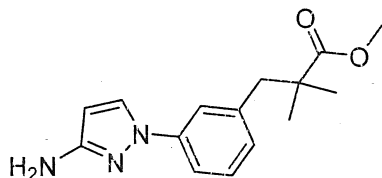
Ví dụ điều chế 66: Metyl 3-(3-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-2,2-đimetylpropanoat



Bằng cách sử dụng metyl 3-hydroxy-2,2-đimetylpropanoat (0,70g, 5,31mmol) và 3-nitro-1*H*-pyrazol (0,50g, 4,42mmol), phương pháp tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 1 và Bước 3 của Ví dụ điều chế 94 lần lượt được sử dụng để thu được sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 63%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 7,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,19 (s, 6H)

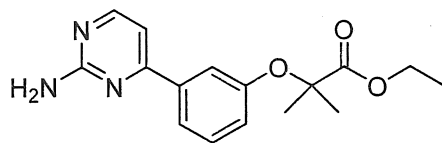
Ví dụ điều chế 67: Metyl 3-(3-(3-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat



1*H*-pyrazol-3-amin (0,20g, 2,41mmol), đồng (I) iotđua (0,046g, 0,24mmol), xesi cacbonat (1,186g, 3,61mmol) và *tert*-butyl 3-(3-bromophenyl)-2,2-đimetylpropanoat (0,75g, 2,41mmol) đã thu được trong bước 1 của Ví dụ điều chế 79 được bổ sung vào DMF (2,4ml) và được khuấy ở 120°C trong 12 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, được tiếp sau bởi việc chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô trên magie sulfat. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng cách sục ký trên cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 59%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 7,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,48-7,33 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,15 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 68: Ethyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat



Bước 1: Ethyl 2-(3-bromophenoxy)-2-metylpropanoat

3-bromophenol (1g, 5,78mmol), ethyl 2-bromo-2-metylpropanoat (1,24g, 6,36mmol) và kali cacbonat (1,598g, 11,56mmol) được hòa tan trong 10ml DMF và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi xác nhận bằng TLC là phản ứng đã hoàn thành, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng ethyl axetat (2 x 20ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (ethyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 42%)

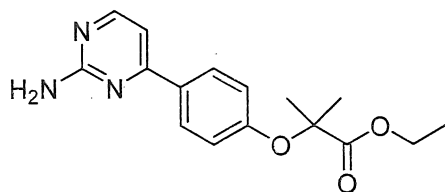
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,13-6,92 (m, 3H), 6,79-6,67 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 1,71-1,43 (m, 6H), 1,25-1,15 (m, 3H)

Bước 2: Ethyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 53 (Bước 1, Bước 2) và Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng ethyl 2-(3-bromophenoxy)-2-metylpropanoat (0,7g, 2,56mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 4 bước: 34%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,39-8,25 (1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,40-7,26 (m, 1H), 7,03-6,87 (2H), 5,01 (d, $J = 31,6$ Hz, 2H), 4,34-4,16 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,28-1,19 (m, 3H)

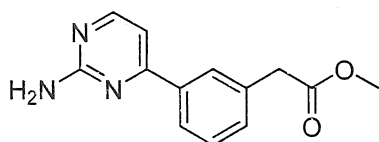
Ví dụ điều chế 69: Ethyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 68, Ví dụ điều chế 53 (Bước 1, Bước 2), và Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng 4-bromophenol (1g, 5,78mmol). (Hiệu suất 5 bước: 21%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,32-8,19 (m, 1H), 7,96-7,81 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 1H), 6,89-6,77 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,29-4,14 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 6H), 1,25-1,14 (m, 3H)

Ví dụ điều chế 70: Metyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)axetat



Bước 1: Metyl 2-(3-bromophenyl)axetat

Axit 2-(3-bromophenyl)axetic (2g, 9,30mmol) và 2,79ml axit sulfuric được hòa tan trong 18,6ml metanol và được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Sau khi xác nhận bằng TLC là phản ứng đã hoàn thành, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat (2 × 20ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 96%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,46-7,38 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 1H), 7,26-7,02 (m, 2H), 3,71-3,59 (m, 3H), 3,59-3,48 (m, 2H)

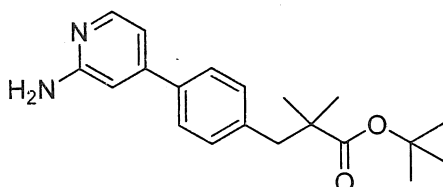
Bước 2: Metyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 53 (Bước 1, Bước 2) và Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng metyl 2-(3-bromophenyl)axetat (2,042g, 8,94mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 4 bước: 21%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,37-8,30 (m, 1H), 7,94 (d, $J =$

14,6 Hz, 1H), 7,90-7,81 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,00 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,26 (t, $J = 43,7$ Hz, 2H), 3,69 (s, 5H)

Ví dụ điều chế 71: *tert*-butyl 3-(4-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 2,2-dimethyl-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 58 (Bước 1, Bước 2) bằng cách sử dụng 1-bromo-4-(bromometyl)benzen (2,00g, 8,00mmol) và *tert*-butyl isobutyrat (1,39g, 9,60mmol). (Hiệu suất 2 bước: 64%)

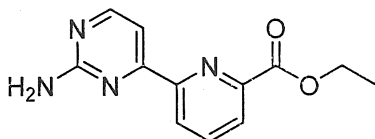
$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,34 (s, 12H), 1,11 (s, 6H)

Bước 2: *tert*-butyl 3-(4-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng 4-bromopyridin-2-amin (106mg, 0,611mmol) và *tert*-butyl 2,2-dimethyl-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (220mg, 0,611mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất: 86%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,11 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,52-1,36 (m, 9H), 1,21-1,07 (m, 6H)

Ví dụ điều chế 72: Ethyl 6-(2-aminopyrimidin-4-yl)picolinat



Bước 1: Ethyl 6-(tributyl thiếc)picolinat

Ethyl 6-bromopicolinat (300mg, 1,304mmol) được hòa tan trong toluen, và bis(tributyltin) (791 μ l, 1,57mmol) và kali axetat (384mg, 3,91mmol) được bổ sung vào. Sau khi loại bỏ oxy đã hòa tan ra khỏi hỗn hợp phản ứng, nó được lọc bằng nitor và luồng không khí bên ngoài vào được chặn. Phức chất 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen-paladi(II)điclorua điclometan (53,2mg, 0,065mmol) được bổ sung vào và được phản ứng ở 90°C trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nó được lọc qua Xelit và được cô đặc dưới áp suất giảm, và hỗn hợp này được sử dụng luôn trong phản ứng tiếp theo.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,90 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,3, 1,4$ Hz, 1H), 4,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,68-1,45 (m, 9H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,33 (td, $J = 14,8, 7,5$ Hz, 6H), 1,25-1,02 (m, 6H), 0,88 (q, $J = 7,3$ Hz, 10H)

Bước 2: Ethyl 6-(2-clopyrimidin-4-yl)picolinat

Ethyl 6-(tributyl thiếc)picolinat đã được tổng hợp trong bước 1 được hòa tan trong toluen, và 2,4-điclopyrimidin (18,6mg, 0,125mmol) và natri cacbonat (39,7mg, 0,375mmol) được bổ sung vào. Sau khi loại bỏ oxy đã hòa tan ra khỏi hỗn hợp phản ứng, nó được lọc bằng nitor và luồng không khí bên ngoài vào được chặn. (Triphenylphosphin) paladi (0) (14,4mg, 0,012mmol) được bổ sung vào, thiết bị làm nguội hồi lưu được nối vào ở 130°C và được gia nhiệt trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nó được lọc qua Xelit và được cô đặc dưới áp suất giảm, và hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột (hexan:ethyl axetat) để tổng hợp hợp chất mong muốn. (Hiệu suất: 49%)

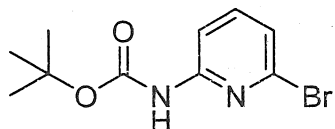
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,76 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,66 (dd, $J = 7,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 8,02 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,58-4,40 (2H), 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Bước 3: Ethyl 6-(2-aminopyrimidin-4-yl)picolinat

Sản phẩm mong muốn được tổng hợp theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng ethyl 6-(2-clopyrimidin-4-yl) picolinat (76mg, 0,288mmol) đã được tổng hợp trong bước 2. (Hiệu suất 2 bước: 24%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,52 (dd, $J = 7,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 7,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,96 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

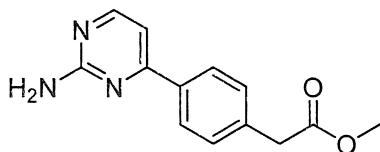
Ví dụ điều chế 73: *tert*-butyl (6-bromopyridin-2-yl)carbamate



6-bromopyridin-2-amin (15,0g, 87,0mmol) và 1,3 *M* lithi hexametyldisilazit (147ml, 191mmol) được hòa tan trong THF 93ml, và di-*tert*-butyl dicarbonat (21,9ml, 95,0mmol) mà đã được pha loãng trong 100ml THF ở -78°C dưới sự sục khí nitơ được bổ sung từng giọt vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm, được pha loãng bằng ethyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước axit clohydric 1N, được làm khô trên magie sulfat, và được tinh chế bằng cột silicagel (ethyl axetat:hexan) để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 98%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFORM-D) δ 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,24-7,16 (1H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,52-1,50 (9H)

Ví dụ điều chế 74: Metyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)axetat



Bước 1: Metyl 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 53 bằng cách sử dụng metyl 2-(4-bromophenyl)axetat (2,07g, 9,04mmol). (Hiệu suất: 96%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,76 (dd, $J = 23,1, 15,3$ Hz, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,43-1,29 (m, 12H)

Bước 2: Metyl 2-(4-(2-clopyrimidin-4-yl)phenyl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 53 bằng cách sử dụng metyl 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)axetat (2,4g, 8,69mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất: 14%)

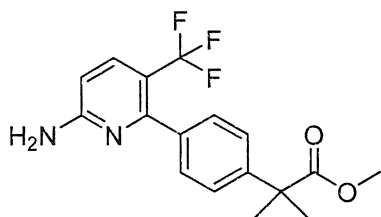
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,62 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,13-7,97 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,71 (dd, $J = 15,8, 14,4$ Hz, 5H)

Bước 3: Metyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng metyl 2-(4-(2-clopyrimidin-4-yl)phenyl)axetat (0,32g, 1,218mmol) đã thu được trong bước 2. (Hiệu suất 2 bước: 28%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,63 (q, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,68 (s, 2H)

Ví dụ điều chế 75: Metyl 2-(4-(6-amino-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat



Bước 1: Metyl 2-(4-(6-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 53 bằng cách sử dụng metyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (0,5g, 1,644mmol) đã thu được trong bước 1 của Ví dụ điều chế 54 và 2,6-điclo-3-(triflometyl)pyridin (0,426g, 1,972mmol). (Hiệu suất: 78%)

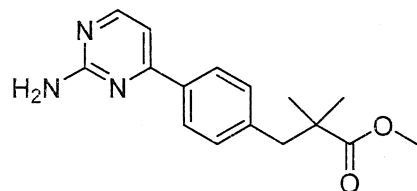
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,08-8,01 (m, 1H), 7,99 (dt, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,66-1,61 (m, 6H)

Bước 2: Metyl 2-(4-(6-amino-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (bước 3, bước 4) bằng cách sử dụng metyl 2-(4-(6-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,46g, 1,286mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 41%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 21,5, 12,8$ Hz, 2H), 7,17-7,03 (m, 1H), 5,05 (d, $J = 43,0$ Hz, 2H), 3,72-3,56 (m, 3H), 1,62 (d, $J = 15,1$ Hz, 6H)

Ví dụ điều chế 76: Metyl 3-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(4-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của

Ví dụ điều chế 52 và Bước 3 của Ví dụ điều chế 19 bằng cách sử dụng 2,4-diclopypyrimidin (4,30g, 28,9mmol) và *tert*-butyl 2,2-dimetyl-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (10,4g, 28,9mmol) đã thu được trong bước 1 của Ví dụ điều chế 71. (Hiệu suất 2 bước: 9%)

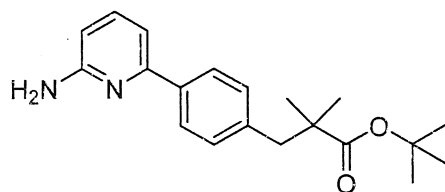
m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₂₄H₃₄N₃O₄: 428, thực tế là 428

Bước 2: Metyl 3-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat

Tert-butyl 3-(4-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (1,63g, 3,81mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong 63,5ml metanol, và axit sulfuric (1,02ml, 19,1mmol) được bổ sung từ từ nhỏ giọt vào. Nó được khuấy dưới sự hồi lưu ở 100°C trong 2 giờ, được làm nguội, và được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan). (Hiệu suất: 73%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,98-7,82 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,20 (s, 6H)

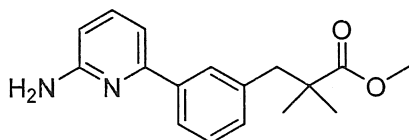
Ví dụ điều chế 77: *tert*-butyl 3-(4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng 6-clopypyridin-2-amin (143mg, 1,11mmol) và *tert*-butyl 2,2-dimetyl-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (500mg, 1,39mmol) đã thu được trong bước 1 của Ví dụ điều chế 71. (Hiệu suất: 40%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,15-6,99 (1H), 6,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 78: Metyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Bước 1: Metyl 3-(3-(6-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)pyridin-2-yl)-phenyl)-2,2-dimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng *tert*-butyl (6-bromopyridin-2-yl)carbamate (17,3g, 63,5mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 73 và metyl 2,2-dimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (20,2g, 63,5mmol) đã thu được từ Bước 2 của Ví dụ điều chế 58. (Hiệu suất: 66%).

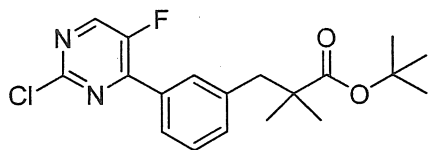
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,35 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,22 (s, 6H)

Bước 2: Metyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 4 của Ví dụ điều chế 19 bằng cách sử dụng metyl 3-(3-(6-((*tert*-butoxycacbonyl)amino)pyridin-2-yl)-phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (16,2g, 42,1mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất: 86%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57-7,40 (m, 1H), 7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,53-6,37 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,00-2,85 (2H), 1,21 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 79: *tert*-butyl 3-(3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(3-bromophenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 58 bằng cách sử dụng 1-bromo-3-(bromometyl)benzen (5g, 20,01mmol) và *tert*-butyl isobutyrat (4,00ml, 24,01mmol). (Hiệu suất: 70%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,40-7,27 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 2,84-2,70 (2H), 1,43 (s, 9H), 1,12 (s, 6H)

Bước 2: *tert*-butyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 58 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-bromophenyl)-2,2-đimetylpropanoat (4,38g, 13,98mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất: 72%)

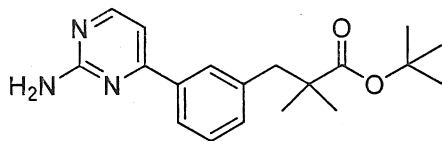
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,69-7,54 (2H), 7,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,55 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,31 (s, 12H), 1,12 (s, 6H)

Bước 3: *tert*-butyl 3-(3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (500mg, 1,39mmol) đã được tổng hợp trong bước 2. (Hiệu suất: 46%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,49 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,00-7,88 (m, 2H), 7,49-7,31 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,15 (s, 6H)

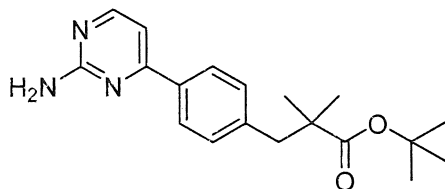
Ví dụ điều chế 80: *tert*-butyl 3-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở bước 2 của Ví dụ điều chế 52 và Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng 2,4-điclopyrimidin (0,620g, 4,16mmol) và *tert*-butyl 2,2-dimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (1,50g, 4,16mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 79. (Hiệu suất 3 bước: 49%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,34 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,16 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 81: *tert*-butyl 3-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat

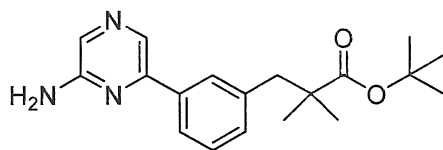


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 và Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng 2,4-điclopyrimidin (182mg, 1,22mmol) và *tert*-butyl 2,2-dimetyl-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (440mg, 1,22mmol) đã thu được từ Bước 1 của Ví dụ điều chế 71. (Hiệu suất 3 bước: 19%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,98-7,82 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,03 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,88 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,14 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 82: *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyrazin-2-yl)phenyl)-2,2-

đimetylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(3-(6-clopyrazin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng 2,6-điclopyrazin (124mg, 0,833mmol) và *tert*-butyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (300mg, 0,833mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 79. (Hiệu suất: 52%)

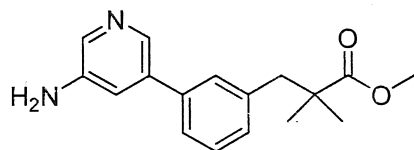
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,93-7,78 (m, 2H), 7,49-7,34 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,93 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,24-1,10 (6H)

Bước 2: *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyrazin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-(6-clopyrazin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (151mg, 0,435mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 69%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,35 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,16 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 83: Metyl 3-(3-(5-aminopyridin-3-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(3-(5-bromopyridin-3-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng 3,5-bromopyridin (197mg, 0,833mmol) và *tert*-butyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (300mg, 0,833mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 79. (Hiệu suất: 54%)

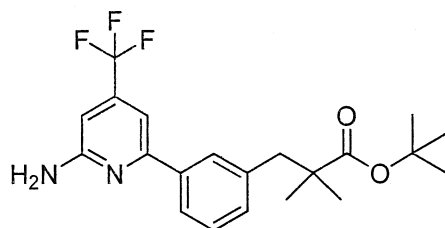
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,73 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,91 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,16 (s, 6H)

Bước 2: Metyl 3-(3-(5-aminopyridin-3-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 3 của Ví dụ điều chế 19 và Bước 2 của Ví dụ điều chế 76 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-(5-bromopyridin-3-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (176mg, 0,451mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 13%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,14-8,00 (1H), 7,40 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (q, $J = 2,3$ Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,22 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 84: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng 2,6-điclo-4-(triflometyl)pyridin (0,115ml, 0,799mmol) và *tert*-butyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (288mg, 0,799mmol) đã thu được trong bước

2 của Ví dụ điều chế 79. (Hiệu suất: 66%).

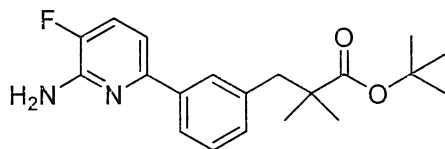
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,94 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,17 (s, 6H)

Bước 2: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (218mg, 0,527mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 63%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,79 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,16 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 85: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách giống như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 2,2-dimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (500mg, 1,39mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 79 và 2,6-điclo-3-flopyridin (230mg, 1,39mmol). (Hiệu suất: 10%)

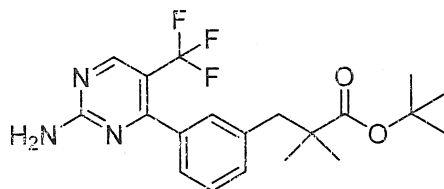
$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFORM-D) δ 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,4, 3,2$ Hz, 1H), 7,60-7,46 (1H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27-7,18 (1H), 2,94 (s, 2H), 1,45 (d, $J = 9,8$ Hz, 9H), 1,19 (s, 6H)

Bước 2: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (500mg, 1,39mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 49%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 7,9$, 3,1 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,49-1,41 (m, 9H), 1,18 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 86: *tert*-butyl 3-(3-(2-amino-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(3-(2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách giống như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (500mg, 1,39mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 79 và 2,6-điclo-5-(triflometyl)pyrimidin (301mg, 1,39mmol). (Hiệu suất: 13%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,4$, 3,2 Hz, 1H), 7,60-7,46 (1H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27-7,18 (1H), 2,94 (s, 2H), 1,45 (d, $J = 9,8$ Hz, 9H), 1,19 (s, 6H)

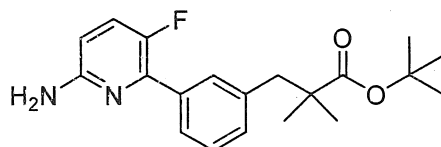
Bước 2: *tert*-butyl 3-(3-(2-amino-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách giống như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-(2-clo-5-

(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (232mg, 0,64mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 43%)

m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₂₀H₂₅F₃N₃O₂: 396, thực tế là 396

Ví dụ điều chế 87: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách giống như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (500mg, 1,39mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 79 và 2,6-điclo-3-flopyridin (230mg, 1,39mmol). (Hiệu suất: 68%)

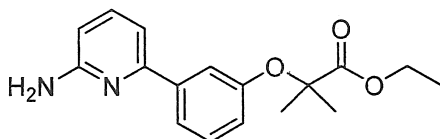
¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,81 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 10,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 3,2$ Hz, 0H), 2,91 (s, 2H), 1,46-1,33 (m, 9H), 1,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 6H)

Bước 2: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (192mg, 0,53mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 12%)

¹H-NMR (CLOROFORM-D) δ 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 2,96 (s, 2H), 1,50-1,43 (m, 11H), 1,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 6H)

Ví dụ điều chế 88: Etyl 2-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat



Bước 1: Ethyl 2-(3-bromophenoxy)-2-metylpropanoat

3-bromophenol (2,00g, 11,6mmol), ethyl 2-bromo-2-metylpropanoat (2,48g, 12,7mmol) và kali cacbonat (3,20g, 23,1mmol) được hòa tan trong 23,1ml DMF và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi chiết bằng etyl axetat, dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan). (Hiệu suất: 42%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,16-7,05 (m, 2H), 7,03 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,76 (td, $J = 4,6, 2,6$ Hz, 1H), 4,24 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Bước 2: ethyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)propanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở bước 1 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng ethyl 2-(3-bromophenoxy)-2-metylpropanoat (1,39g, 4,84mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất: 80%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,94 (dq, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,32 (s, 12H), 1,27-1,25 (3H)

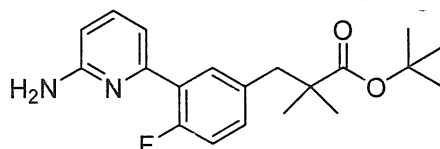
Bước 3: Ethyl 2-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 78 (bước 1, bước 2) bằng cách sử dụng *tert*-butyl (6-bromopyridin-2-yl) carbamat (1,06g, 3,89mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 73 và ethyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)propanoat (1,30g, 3,89mmol) đã được tổng hợp trong bước 2. (Hiệu suất 2 bước: 53%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53-

7,40 (2H), 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,92-6,77 (m, 1H), 6,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 89: *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(3-bromo-4-flophenyl)-2,2-dimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 58 bằng cách sử dụng 2-bromo-4-(bromometyl)-1-flobenzen (5g, 18,66mmol) và *tert*-butyl isobutyrat (3,73ml, 22,39mmol). (Hiệu suất: 79%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,35 (dd, $J = 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,12-7,02 (1H), 6,98 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,47-1,34 (9H), 1,11 (s, 6H)

Bước 2: *tert*-butyl 3-(4-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 58 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-bromo-4-flophenyl)-2,2-dimetylpropanoat (4,86g, 14,67mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất: 58%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,52 (q, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 1H), 6,90 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 10H), 1,31 (d, $J = 15,1$ Hz, 13H), 1,11 (d, $J = 4,1$ Hz, 6H)

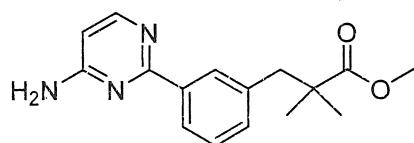
Bước 3: *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(4-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (500mg, 1,32mmol) đã

được tổng hợp trong bước 2 và 6-clopyridin-2-amin (170mg, 1,32mmol). (Hiệu suất: 76%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,74-7,60 (m, 1H), 7,07 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,98-2,89 (2H), 1,42 (s, 11H), 1,15 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 90: Metyl 3-(3-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl (2-clopyrimidin-4-yl)carbamat

2-clopyrimidin-4-amin (15,0g, 116mmol) và đi-*tert*-butyl đicacbonat (31,9ml, 139mmol) được hòa tan trong 257ml DCM khan, và tiếp đó 4-dimetylaminopyridin (2,83g, 23,2mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại bỏ dung môi hữu cơ, nó được tinh chế bằng cột silicagel (DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 5%)

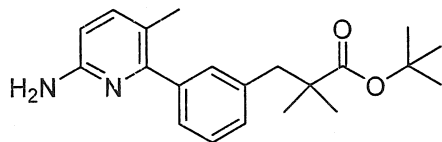
$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,42 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 1,53 (s, 9H)

Bước 2: Metyl 3-(3-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 và Bước 4 của Ví dụ điều chế 19 bằng cách sử dụng *tert*-butyl (2-clopyrimidin-4-yl)carbamat (361mg, 1,57mmol) đã được tổng hợp trong bước 1 và metyl 2,2-dimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (500mg, 1,57mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 58. (Hiệu suất 2 bước: 14%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,34 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 1,22 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 91: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-3-methylpyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-3-methylpyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách giống như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 2,2-dimethyl-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (289mg, 0,80mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 79 và 2,6-điclo-3-methylpyridin (260mg, 1,61mmol). (Hiệu suất: 16%)

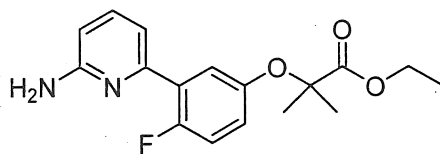
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 3H), 7,18 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,12 (d, $J = 5,5$ Hz, 6H)

Bước 2: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-3-methylpyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-3-methylpyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat (47mg, 0,13mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 54%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,39 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,56-6,40 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 13,4$ Hz, 9H), 1,24-1,08 (m, 6H)

Ví dụ điều chế 92: Ethyl 2-(3-(6-aminopyridin-2-yl)-4-flophenoxy)-2-methylpropanoat



Bước 1: Ethyl 2-(3-bromo-4-flophenoxy)-2-metylpropanoat

3-bromo-4-flophenol (2g, 10,47mmol) được hòa tan trong DMF, ethyl 2-bromo-2-metylpropanoat (2,25g, 11,52mmol) và xesi cacbonat (6,82g, 20,94mmol) được bổ sung vào, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào, được chiết bằng etyl axetat, và được rửa bằng nước muối để loại bỏ DMF dư. Sau khi loại bỏ nước bằng magie sulfat và chưng cất dưới áp suất giảm, hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột (hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất mong muốn. (Hiệu suất: 58%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,09 (q, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,86-6,70 (m, 1H), 4,23 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Bước 2: Ethyl 2-(4-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng ethyl 2-(3-bromo-4-flophenoxy)-2-metylpropanoat (1,86g, 6,10mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất: 91%)

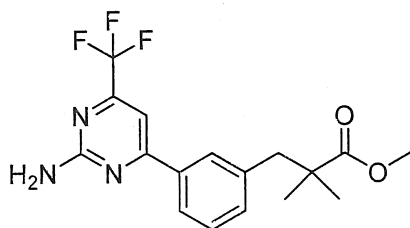
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,22 (dd, $J = 4,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,01-6,80 (2H), 4,23 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,32 (s, 12H), 1,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 7H)

Bước 3: Ethyl 2-(3-(6-aminopyridin-2-yl)-4-flophenoxy)-2-metylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng ethyl 2-(4-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (400mg, 1,136mmol) đã được tổng hợp trong bước 2. (Hiệu suất: 59%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,57-7,39 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 10,5, 8,7$ Hz, 1H), 6,90-6,75 (1H), 6,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,24 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,65-1,43 (6H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 93: Metyl 3-(3-(2-amino-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: Metyl 3-(3-(2-clo-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách giống như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng metyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (1g, 3,14mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 58 và 2,4-điclo-6-(triflometyl)pyrimidin (682mg, 3,14mmol). (Hiệu suất: 63%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,95 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,93-7,83 (2H), 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,77-3,58 (m, 3H), 2,96 (s, 2H), 1,21 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H)

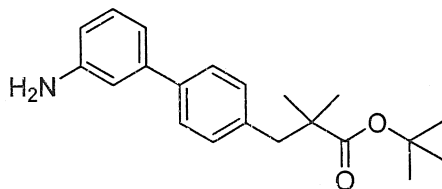
Bước 2: Metyl 3-(3-(2-amino-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng metyl 3-(3-(2-clo-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (735mg, 1,97mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 29%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,47-7,33 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,65

(d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,94 (s, 2H), 1,23 (q, $J = 7,8$ Hz, 6H)

Ví dụ điều chế 94: *tert*-butyl 3-(3'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 2,2-dimethyl-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 71 bằng cách sử dụng 1-bromo-4-(bromometyl)benzen (2g, 8mmol). (Hiệu suất 2 bước: 77%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,34 (s, 12H), 1,11 (s, 6H)

Bước 2: *tert*-butyl 2,2-dimethyl-3-(3'-nitro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoat

Tert-butyl 2,2-dimethyl-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (0,15g, 0,416mmol) đã thu được trong bước 1, 1-bromo-3-nitrobenzen (0,084g, 0,416mmol), phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen diclopaladi(II)diclometan (0,007g, 8,33 μ mol) và 0,555ml 2*N* natri cacbonat được hòa tan trong 1,4ml etylen glycol dimetyl ete và được khuấy ở 90°C trong 15 giờ. Sau khi xác nhận bằng TLC là phản ứng đã hoàn thành, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat (60ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml) và được làm khô trên magie sulfat, dung môi hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1: 9). (Hiệu suất: 88%)

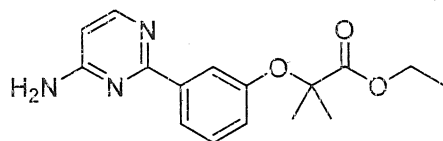
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,43 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 7,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 2,90 (d, $J = 15,1$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,16 (s, 6H)

Bước 3: *tert*-butyl 3-(3'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-đimetylpropanoat

Tert-butyl 2,2-đimetyl-3-(3'-nitro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)propanoat (0,255g, 0,717mmol) đã thu được trong bước 2 được hòa tan trong 2ml metanol, Pd/C (3,82mg, 0,036mmol) được bổ sung vào, và tiếp đó phản ứng khử được thực hiện nhờ sử dụng bóng hydro. Sau khi xác nhận rằng phản ứng đã hoàn thành, nó được lọc bằng bộ lọc Xelit, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 73%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,53-7,44 (m, 2H), 7,28-7,17 (m, 3H), 7,05-6,96 (1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,96-2,74 (m, 2H), 1,54-1,38 (9H), 1,26-1,12 (m, 6H)

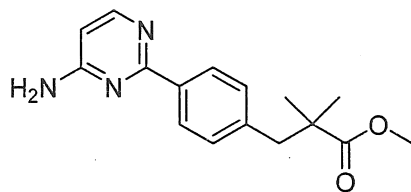
Ví dụ điều chế 95: Ethyl 2-(3-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-đimetylpropanoat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 và Bước 4 của Ví dụ điều chế 19 bằng cách sử dụng *tert*-butyl (2-clopyrimidin-4-yl)carbamate (344mg, 1,50mmol) đã thu được từ Bước 1 của Ví dụ điều chế 90 và ethyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy)propanoat (500mg, 1,50mmol) đã thu được từ Bước 2 của Ví dụ điều chế 88. (Hiệu suất 2 bước: 22%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,33 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 96: Metyl 3-(4-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: Metyl 2,2-đimetyl-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 58 (Bước 1, Bước 2) bằng cách sử dụng 1-bromo-4-(bromometyl)benzen (30,0g, 120mmol). (Hiệu suất 2 bước: 75%)

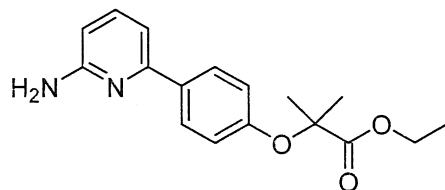
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,17 (s, 6H)

Bước 2: Metyl 3-(4-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 và Bước 4 của Ví dụ điều chế 19 bằng cách sử dụng *tert*-butyl (2-clopyrimidin-4-yl)carbammat (578mg, 2,51mmol) đã thu được từ Bước 1 của Ví dụ điều chế 90 và metyl 2,2-đimetyl-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (800mg, 2,51mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 68%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,33 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 1,20 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 97: Etyl 2-(4-(6-aminopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat

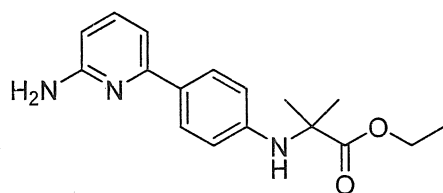


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 88 bằng cách sử dụng 4-bromophenol (2,00g, 11,6mmol). (Hiệu suất 4 bước:

24%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,82 (dt, $J = 9,6, 2,5$ Hz, 2H), 7,55-7,38 (m, 1H), 7,10-6,96 (m, 1H), 6,89 (dt, $J = 9,5, 2,5$ Hz, 2H), 6,49-6,33 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,24 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 98: Ethyl 2-((4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)amino)-2-methylpropanoat



Bước 1: Ethyl 2-((4-bromophenyl)amino)-2-methylpropanoat

4-bromoanilin (3,00g, 17,44mmol) được hòa tan trong DMF, ethyl 2-bromo-2-methylpropanoat (3,40g, 17,44mmol) và kali cacbonat (3,62g, 26,2mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở 100°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và nước được bổ sung vào, được chiết bằng ethyl axetat, được rửa bằng nước muối, và được loại bỏ DMF dư. Sau khi loại bỏ nước bằng magie sulfat và chưng cất dưới áp suất giảm, hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột (hexan:ethyl axetat) để thu được hợp chất mong muốn. (Hiệu suất: 22%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFORM-D) δ 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,59 (d, $J = 22,3$ Hz, 7H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Bước 2: Ethyl 2-metyl-2-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)amino)propanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng ethyl 2-((4-bromophenyl)amino)-2-methylpropanoat (1,82g, 6,36mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất: 65%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,64-7,49 (2H), 6,58-6,38 (2H),

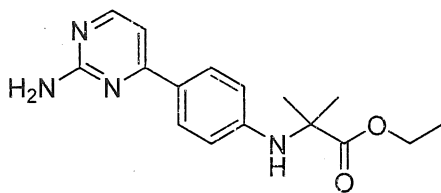
4,44-4,20 (1H), 4,20-4,11 (2H), 1,32-1,27 (12H), 1,19-1,07 (3H)

Bước 3: Ethyl 2-((4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)amino)-2-metylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng ethyl 2-metyl-2-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)amino)propanoat (500mg, 1,50mmol) đã được tổng hợp trong bước 2 và 6-clopyridin-2-amin (183mg, 1,422mmol). (Hiệu suất: 34%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,63-4,33 (1H), 4,20 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 99: Ethyl 2-((4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)amino)-2-metylpropanoat



Bước 1: Ethyl 2-((4-(2-clopyrimidin-4-yl)phenyl)amino)-2-metylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng ethyl 2-metyl-2-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)amino)propanoat (400mg, 1,20mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 98 và 2,4-điclopyrimidin (179mg, 1,20mmol). (Hiệu suất: 59%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D4) δ 8,47-8,38 (1H), 8,00-7,88 (2H), 7,74-7,66 (1H), 6,64-6,49 (2H), 4,21-4,02 (2H), 1,58-1,48 (6H), 1,22-1,07 (3H)

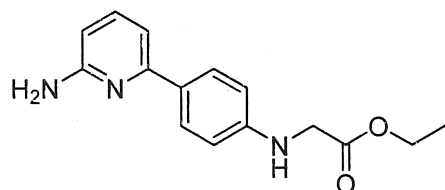
Bước 2: Ethyl 2-((4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)amino)-2-metylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng ethyl 2-((4-(2-clopyrimidin-4-

yl)phenyl)amino)-2-metylpropanoat (83mg, 0,21mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 27%)

m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₁₆H₂₁N₄O₂: 301, thực tế là 301

Ví dụ điều chế 100: Ethyl (4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)glyxinat



Bước 1: Ethyl (4-bromophenyl)glyxinat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 98 bằng cách sử dụng 4-bromoanilin (3,00g, 17,44mmol). (Hiệu suất: 44%)

¹H-NMR (CLOROFOM-D) δ 7,32-7,23 (m, 2H), 6,59-6,45 (m, 2H), 4,34-4,19 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,39-1,23 (m, 3H)

Bước 2: Ethyl (4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)glyxinat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng ethyl (4-bromophenyl)glyxinat (1,99g, 7,71mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất: 44%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,73-7,58 (m, 2H), 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,93 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 1,31 (s, 12H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

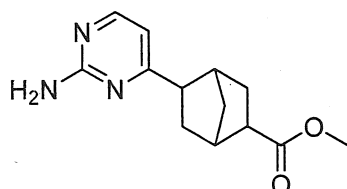
Bước 3: Ethyl (4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)glyxinat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng ethyl (4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)glyxinat (700mg, 2,30mmol) đã được tổng hợp trong bước 2 và 6-clopyridin-2-amin (295mg, 2,30mmol). (Hiệu suất: 32%)

¹H-NMR (400MHz, METANOL-D₄) δ 7,63 (dt, J = 9,3, 2,3 Hz, 2H), 7,42

(t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,63 (dt, $J = 9,3, 2,3$ Hz, 2H), 6,47-6,32 (1H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 101: Metyl 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)bicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat



Bước 1: Metyl bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 50 bằng cách sử dụng axit bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-carboxylic (1g, 7,24mmol). (Hiệu suất: 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 6,18 (q, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,91 (q, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,98-2,76 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,57 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 1,45-1,37 (2H)

Bước 2: Metyl 5-(2-clopyrimidin-4-yl)bicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat

2,4-điclopyrimidin (0,775g, 5,20mmol) được hòa tan trong THF (23,6ml) và metyl bicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-carboxylat (0,720g, 4,73mmol) đã điều chế trong bước 1 được bổ sung vào. Paladi(II) axetat (0,212g, 0,946mmol), triphenylphosphin (0,496g, 1,892mmol) và axit formic (0,907ml, 23,65mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và TEA (4,29ml, 30,8mmol) được bổ sung từng giọt vào đó. Sau khi khuấy ở 60°C trong 16 giờ, phản ứng được dừng nước, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước muối, và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 24%)

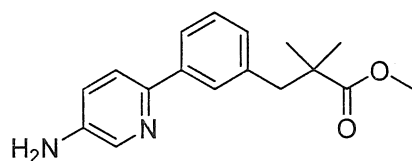
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,42 (q, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,08 (q, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,77-3,62 (m, 3H), 3,01-2,80 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 4H), 1,41-1,31 (m, 1H)

Bước 3: Metyl 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 2 bằng cách sử dụng metyl 5-(2-clopyrimidin-4-yl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,428g, 1,605mmol) đã điều chế trong bước 2. (Hiệu suất 2 bước: 13%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,48 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,81 (td, $J = 14,5, 5,2$ Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,73 (d, $J = 11,3$ Hz, 3H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,53-2,35 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 1H)

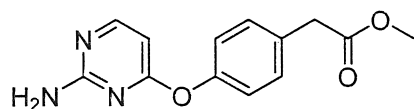
Ví dụ điều chế 102: Metyl 3-(3-(5-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52, Bước 3 của Ví dụ điều chế 19 và Bước 2 của Ví dụ điều chế 76 bằng cách sử dụng 2,5-đibromopyridin (189mg, 0,799mmol) và *tert*-butyl 2,2-dimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (288mg, 0,799mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 79. (Hiệu suất 3 bước: 20%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,17 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,74 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,14-6,97 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,99-2,85 (2H), 1,21 (s, 6H)

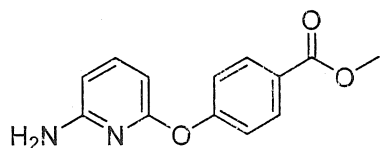
Ví dụ điều chế 103: Metyl 2-(4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)axetat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 104 và Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng methyl 2-(4-hydroxyphenyl)axetat (1g, 6,02mmol). (Hiệu suất 3 bước: 57%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,11 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 2H), 7,08 (dt, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 2H), 6,18-6,02 (1H), 5,01 (s, 2H), 3,77-3,67 (3H), 3,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 2H)

Ví dụ điều chế 104: Metyl 4-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)benzoat



Bước 1: Metyl 4-((6-clopyridin-2-yl)oxy)benzoat

Metyl 4-hydroxybenzoat (1g, 6,57mmol), 2,6-điclopyridin (0,875g, 5,92mmol) và xesi cacbonat (2,57g, 7,89mmol) được hòa tan trong 27,4ml DMF và được khuấy ở 120°C trong 4 giờ. Sau khi xác nhận bằng TLC là phản ứng đã hoàn thành, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat (2 × 20ml), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 75%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,14-7,94 (m, 2H), 7,74-7,52 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,10-6,96 (m, 1H), 6,89-6,76 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 3H)

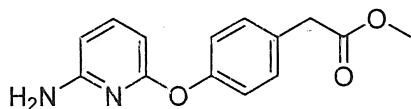
Bước 2: Metyl 4-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)benzoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (bước 3, bước 4) bằng cách sử dụng methyl 4-((6-clopyridin-2-yl)oxy)benzoat (1,3g, 4,93mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 76%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,15-7,89 (m, 2H), 7,52-7,37 (m,

1H), 7,12 (dt, $J = 9,3, 2,3$ Hz, 2H), 6,33-6,10 (2H), 4,58-4,26 (m, 2H), 3,97-3,72 (m, 3H)

Ví dụ điều chế 105: Metyl 2-(4-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetat



Bước 1: Metyl 2-(4-((6-clopyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetat

2,6-Điclopyridin (2,67g, 18,1mmol), metyl 2-(4-hydroxyphenyl)axetat (3,00g, 18,1mmol) và xesi cacbonat (7,06g, 21,7mmol) được hòa tan trong 75,0ml DMF và được khuấy ở 120°C qua đêm. Nó được chiết bằng DCM và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfate, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan). (Hiệu suất: 50%)

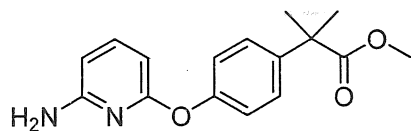
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,61 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39-7,28 (2H), 7,10 (td, $J = 5,7, 3,2$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (s, 2H)

Bước 2: Metyl 2-(4-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng metyl 2-(4-((6-clopyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetat (1,25g, 4,50mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 5%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,09 (dd, $J = 6,6, 2,1$ Hz, 2H), 6,28-6,22 (1H), 6,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66-3,60 (2H)

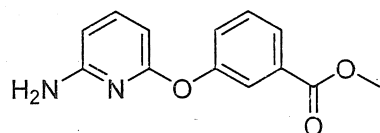
Ví dụ điều chế 106: Metyl 2-(4-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-metylpropanoat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 2, Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng methyl 2-(4-((6-clopyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetat (1,25g, 4,50mmol) đã thu được từ Bước 1 của Ví dụ điều chế 105. (Hiệu suất 3 bước: 41%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,23-6,14 (m, 1H), 6,06 (dd, $J = 7,9, 5,2$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,59 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 107: Metyl 3-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)benzoat



Bước 1: Metyl 3-((6-clopyridin-2-yl)oxy)benzoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 104 bằng cách sử dụng metyl 3-hydroxybenzoat (0,2g, 1,315mmol). (Hiệu suất: 75%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,99-7,82 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,72-7,54 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 1H), 7,39-7,28 (1H), 7,08-6,95 (1H), 6,87-6,65 (1H), 3,96-3,81 (3H)

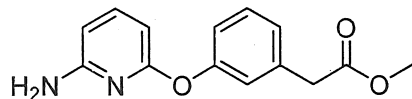
Bước 2: Metyl 3-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)benzoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (bước 3, bước 4) bằng cách sử dụng metyl 3-((6-clopyridin-2-yl)oxy)benzoat (0,26g, 0,986mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 54%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,84 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,42 (td, $J = 7,9, 3,4$ Hz, 2H), 7,30 (dq, $J = 8,0, 1,2$ Hz,

1H), 6,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 108: Metyl 2-(3-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetat



Bước 1: Metyl 2-(3-hydroxyphenyl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 76 bằng cách sử dụng axit 2-(3-hydroxyphenyl)axetic (3,00g, 19,7mmol). (Hiệu suất: 99%)

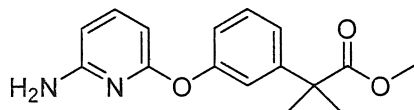
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,80-6,66 (m, 2H), 5,10-4,91 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 2H)

Bước 2: Metyl 2-(3-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 105 bằng cách sử dụng 2,6-điclopyridin (2,90g, 19,6mmol) và metyl 2-(3-hydroxyphenyl)axetat (3,26g, 19,6mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 3 bước: 12%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,62 (2H)

Ví dụ điều chế 109: Metyl 2-(3-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-metylpropanoat

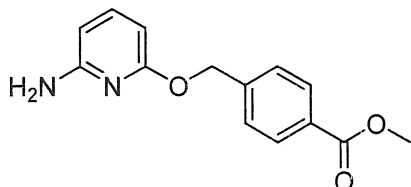


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 106 bằng cách sử dụng metyl 2-(3-hydroxyphenyl)axetat (1,45g, 5,22mmol) đã thu được từ Bước 1 của Ví dụ điều chế 108. (Hiệu suất 3 bước: 35%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,49-7,35 (m, 1H), 7,35-7,27 (m,

^1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 7,04-6,90 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 1H), 6,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,44-1,40 (6H)

Ví dụ điều chế 110: Metyl 4-(((6-aminopyridin-2-yl)oxy)metyl)benzoat



Bước 1: Metyl 4-(((6-clopyridin-2-yl)oxy)metyl)benzoat

Metyl 4-(hydroxymetyl)benzoat (0,5g, 3,01mmol) và 2,6-điclopyridin (0,445g, 3,01mmol), xesi cacbonat (1,176g, 3,61mmol), 4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetylxantin (0,244g, 0,421mmol) và paladi(II)axetat (0,054g, 0,241mmol) được hòa tan trong 12ml toluen và được khuấy ở 120°C trong 4 giờ. Sau khi xác nhận bằng TLC là phản ứng đã hoàn thành, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi chiết bằng etyl axetat ($2 \times 20\text{ml}$), nó được rửa bằng nước muối (20ml), và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:9). (Hiệu suất: 24%)

^1H -NMR (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,07-7,98 (m, 2H), 7,53 (q, $J = 7,8$ Hz, 3H), 7,00-6,83 (m, 1H), 6,82-6,66 (m, 1H), 5,52-5,34 (m, 2H), 3,89 (d, $J = 16,0$ Hz, 3H)

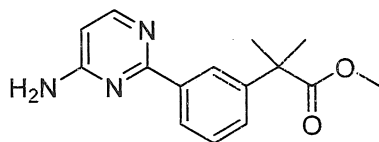
Bước 2: Metyl 4-(((6-aminopyridin-2-yl)oxy)metyl)benzoat

Phương pháp được thực hiện theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (bước 3, bước 4) bằng cách sử dụng metyl 4-(((6-clopyridin-2-yl)oxy)metyl)benzoat (0,2g, 0,72mmol) đã được tổng hợp trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 19%)

^1H -NMR (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,12-7,91 (m, 2H), 7,60-7,42 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 1H), 6,26-6,11 (m, 1H), 6,11-5,99 (m, 1H), 5,46-5,28 (m, 2H),

3,96-3,81 (m, 3H)

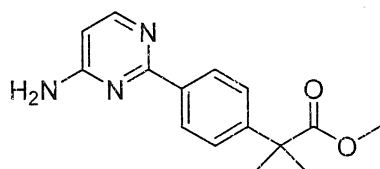
Ví dụ điều chế 111: Metyl 2-(3-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 53 (Bước 1, Bước 2) và Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng metyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat (0,25g, 0,972mmol). (Hiệu suất 4 bước: 36%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,40-8,27 (m, 2H), 8,27-8,16 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 6,32 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,70-3,49 (m, 3H), 1,72-1,56 (m, 6H)

Ví dụ điều chế 112: Metyl 2-(4-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat

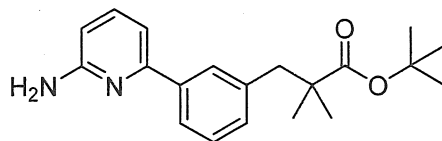


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 53 (Bước 1, Bước 2) và Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng metyl 2-(4-bromophenyl)-2-metylpropanoat (5g, 19,45mmol). (Hiệu suất 4 bước: 36%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,37-8,28 (m, 1H), 8,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,46-7,34 (m, 2H), 6,35-6,23 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,77-3,46 (m, 3H), 1,67-1,52 (m, 6H)

Ví dụ điều chế 113: *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-

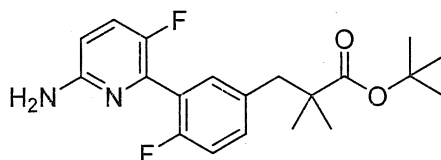
đimetylpropanoat



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 2,2-đimetyl-3-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoat (500mg, 1,39mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 79 và 6-clopyridin-2-amin (178mg, 1,39mmol). (Hiệu suất: 66%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 9H), 1,14 (t, $J = 4,6$ Hz, 6H)

Ví dụ điều chế 114: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(4-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (1,52g, 4,01mmol) đã thu được trong bước 2 của Ví dụ điều chế 89 và 2,6-điclo-3-flopyridin (799mg, 4,81mmol). (Hiệu suất: 21%)

m/z (M+H) $^+$ theo tính toán cho $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{NO}_2$: 382, thực tế là 382

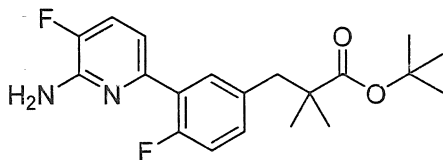
Bước 2: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-

dimethylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoat (327mg, 0,86mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 17%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,66 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,34-7,15 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 2H), 7,04-6,90 (1H), 4,89-4,60 (2H), 2,84 (s, 2H), 1,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 9H), 1,17-1,03 (m, 6H)

Ví dụ điều chế 115: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-5-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoat



Bước 1: *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-5-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 52 bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(4-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat (1,52g, 4,01mmol) đã thu được trong Bước của Ví dụ điều chế 89 và 2,6-điclo-3-flopyridin (799mg, 4,81mmol). (Hiệu suất: 49%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,46 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,7, 3,2$ Hz, 1H), 7,22 (td, $J = 5,5, 2,7$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 9,8, 8,5$ Hz, 1H), 2,85 (s, 2H), 1,54 (s, 2H), 1,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 9H), 1,14 (s, 6H)

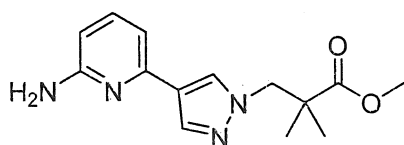
Bước 2: *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-5-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoat

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-3-

flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimetylpropanoat (756mg, 1,98mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 38%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,57-7,41 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 6,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 1H), 7,06 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 22,9$ Hz, 1H), 2,86 (s, 2H), 1,42-1,34 (9H), 1,16-1,06 (6H)

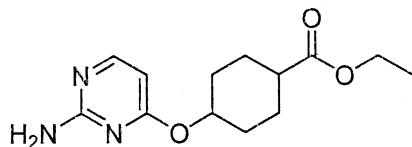
Ví dụ điều chế 116: Metyl 3-(4-(6-aminopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimetylpropanoat



Bằng cách sử dụng metyl 3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoat (1,08g, 8,16mmol) và 4-bromo-1H-pyrazol (1,00g, 6,80mmol), phương pháp tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 1, Bước 2 của Ví dụ điều chế 58, và Ví dụ điều chế 19 (Bước 3 và Bước 4) lần lượt được sử dụng để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất 4 bước: 0,3%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,43-7,30 (m, 1H), 6,84-6,75 (m, 1H), 6,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,21 (s, 6H)

Ví dụ điều chế 117: Etyl 4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat



Bước 1: Etyl 4-((2-clopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat

2,4-điclopyrimidin (0,300g, 2,014mmol) được hòa tan trong DMF (10ml), và tiếp đó etyl 4-hydroxycyclohexan-1-carboxylat (0,357ml, 2,215mmol) và xesi cacbonat (1,640g, 5,03mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở 80°C trong 3 giờ, nó được pha loãng bằng dietyl ete và được rửa bằng nước. Sau khi làm khô

dung môi hữu cơ bằng magie sulfat, nó được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 29%)

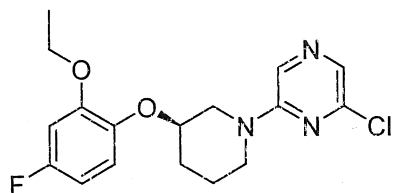
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,29-8,17 (m, 1H), 6,64-6,46 (m, 1H), 5,46-4,97 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 2H), 2,46-2,21 (m, 1H), 2,14 (dt, $J = 9,0, 3,5$ Hz, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,79-1,70 (1H), 1,70-1,51 (m, 2H), 1,51-1,32 (m, 1H), 1,29-1,12 (m, 3H)

Bước 2: Ethyl 4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 2 bằng cách sử dụng ethyl 4-((2-clopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat (0,165g, 0,579mmol) đã điều chế trong bước 1. (Hiệu suất 2 bước: 98%)

m/z (M+H) $^+$ theo tính toán cho $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$: 266,32, thực tế là 266,1

Ví dụ điều chế 118: (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxy-4-flophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin



Bước 1: 1-(benzyloxy)-2-etoxy-4-flobenzen

2-(benzyloxy)-5-flophenol (1,00g, 4,58mmol), iodoetan (0,44ml, 5,5mmol) và xesi cacbonat (2,24g, 6,87mmol) được bổ sung vào 6,74ml axeton và được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và nước được bổ sung vào, được tiếp sau bởi việc chiết bằng etyl axetat. Sau khi rửa bằng nước và nước muối, lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 82%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,82 (dd, $J = 9,1, 5,5$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 10,1, 2,7$ Hz, 1H), 6,51 (td, $J = 8,3, 3,0$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H),

1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Bước 2: 2-etoxy-4-flophenol

1-(benzyloxy)-2-etoxy-4-flobenzen (921mg, 3,74mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong metanol, và Pd/C (19,9mg, 0,187mmol) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy dưới các điều kiện hydro. Sau khi hoàn thành phản ứng, nó được lọc qua Xelit để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 92%)

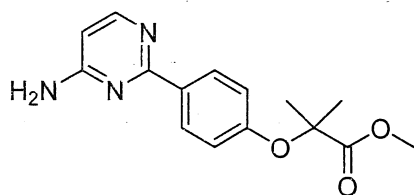
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 6,83 (dd, $J = 8,7, 5,5$ Hz, 1H), 6,68-6,48 (m, 2H), 5,45-5,31 (1H), 4,09 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,50-1,37 (3H)

Bước 3: (R)-2-clo-6-(3-(2-etoxy-4-flophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 1 (bước 1, bước 2, bước 3) bằng cách sử dụng 2-etoxy-4-flophenol (539mg, 3,45mmol) đã thu được trong bước 2. (Hiệu suất 3 bước: 37%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,7, 5,9$ Hz, 1H), 6,70-6,47 (m, 2H), 4,28-4,14 (1H), 4,07-3,89 (3H), 3,72 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,67-3,46 (m, 2H), 2,15-1,85 (m, 3H), 1,59 (qd, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Ví dụ điều chế 119: Metyl 2-(4-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat

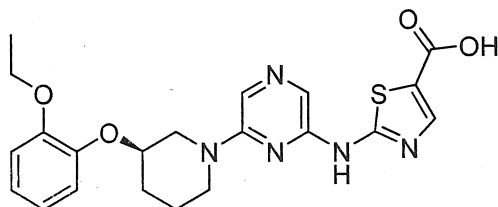


Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 1 của Ví dụ điều chế 68, Ví dụ điều chế 53 (Bước 1, Bước 2), và Ví dụ điều chế 19 (Bước 4) bằng cách sử dụng 4-bromophenol (1g, 5,78mmol). (Hiệu suất 4 bước: 6%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,31-8,00 (m, 3H), 6,96-6,60 (m,

2H), 6,33-6,07 (m, 1H), 5,26 (d, $J = 44,4$ Hz, 2H), 4,22-4,09 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 6H), 1,29-1,07 (m, 3H)

Ví dụ 1: axit (*R*)-2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)thiazol-5-carboxylic

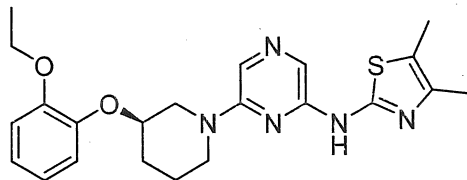


(*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (20mg, 0,06mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-aminothiazol-5-carboxylat (0,011g, 0,072mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan, xesi cacbonat (49mg, 0,150mmol), tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi(0) (4,39mg, 0,005mmol) và 4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetyl xantin (3,47mg, 0,006mmol) được bổ sung vào, và tiếp đó được khuấy hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat và nước muối, và tiếp đó được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (hexan: etyl axetat = 2:1). (Hiệu suất: 81%)

Hợp chất este đã thu được (22mg, 0,05mmol) được hòa tan trong THF:nước:metanol = 1:1:1, và lithi hydroxit (2mg, 0,074mmol) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Sau khi làm nguội phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, độ pH được điều chỉnh tới 4,5, được tiếp sau bởi việc chiết bằng dung môi hữu cơ. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, được loại bỏ dưới áp suất giảm, và tiếp đó được tổng hợp bằng cách tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel.

^1H NMR (300MHz, Metanol-D): δ 11,5 (bs, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,78-6,87 (m, 3H), 4,36 (bs, 1H), 3,75-3,91 (m, 8H), 1,82-1,97 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 1,18 (m, 5H)

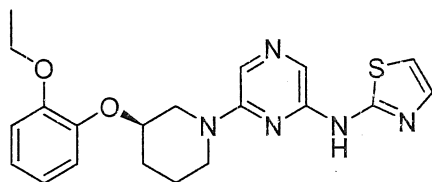
Ví dụ 2: (*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-4,5-dimethylthiazol-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,10g, 0,30mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-amino-4,5-dimethylthiazol (0,038g, 0,30mmol). (Hiệu suất: 63%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 8,80 (brs, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,82-7,01 (m, 4H), 4,30-4,36 (m, 2H), 3,98-4,05 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,39 (t, 3H)

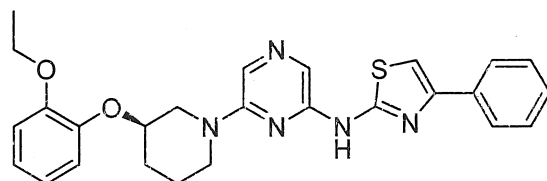
Ví dụ 3: (*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)thiazol-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,10g, 0,30mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-aminothiazol (0,03g, 0,30mmol). (Hiệu suất: 25%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 10,97 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,34-3,45 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,39 (t, 3H)

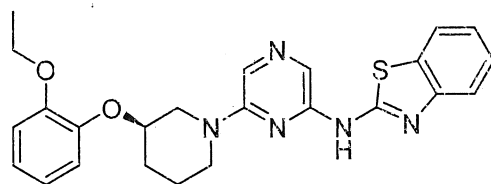
Ví dụ 4: (*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-phenylthiazol-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,10g, 0,30mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-amino-4-benzothiazol (0,053g, 0,30mmol). (Hiệu suất: 28%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D): δ 8,72 (brs, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 3H), 3,35-3,47 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,39 (t, 3H)

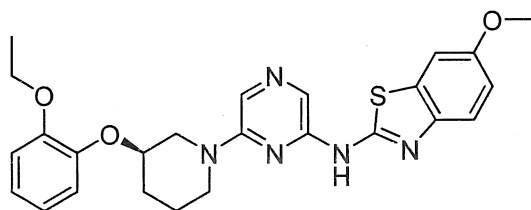
Ví dụ 5: (*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzo[d]thiazol-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,10g, 0,30mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-aminobenzothiazol (0,045g, 0,30mmol). (Hiệu suất: 37%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D): δ 9,20 (brs, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,83-6,93 (m, 3H), 4,31-4,40 (m, 2H), 4,03 (m, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,39 (t, 3H)

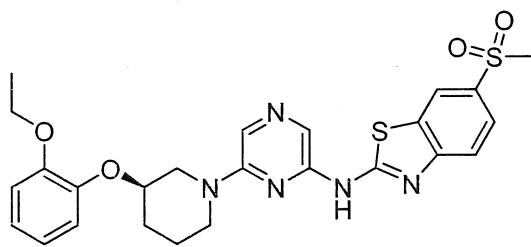
Ví dụ 6: (*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-metoxybenzo[*d*]thiazol-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,10g, 0,30mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-amino-(6-metoxy)benzothiazol (0,054g, 0,30mmol). (Hiệu suất: 28%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 9,90 (brs, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,82-7,06 (m, 4H), 4,40 (m, 2H), 3,99-4,06 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,39 (t, 3H)

Ví dụ 7: (*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(metansulfonyl)benzo[*d*]thiazol-2-amin

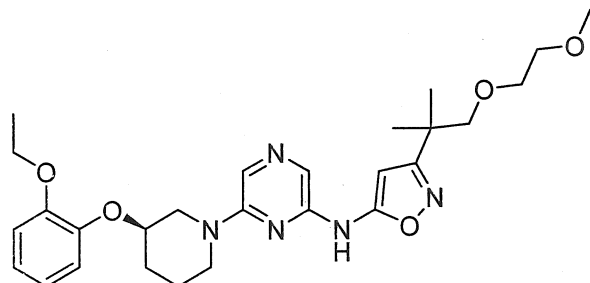


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,10g, 0,3mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-amino-(6-metylsulfonyl)benzothiazol (0,068g, 0,30mmol). (Hiệu suất: 19%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 9,70 (brs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,76 (m, 1H),

1,39 (t, 3H)

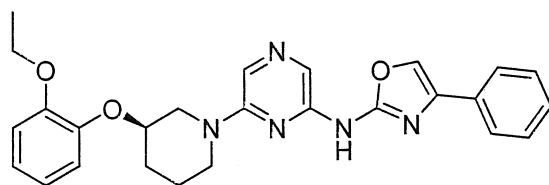
Ví dụ 8: (R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-(1-(2-metoxyetoxy)-2-metylpropan-2-yl)isooxazol-5-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (R)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,15g, 0,45mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 3-(1-(2-metoxyetoxy)-2-metylpropan-2-yl)isooxazol-5-amin (0,1g, 0,49mmol). (Hiệu suất: 57%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D): δ 7,73 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,03-6,90 (m, 2H), 6,89-6,75 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 4,08 (dd, $J = 12,8, 3,1$ Hz, 1H), 4,03-3,88 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 3H), 3,52-3,46 (m, 4H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,33 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,99 (td, $J = 6,6, 3,5$ Hz, 1H), 1,90 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,62 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J = 2,6$ Hz, 6H)

Ví dụ 9: (R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-phenyloxazol-2-amin

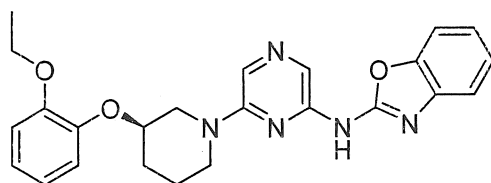


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (R)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,03g, 0,09mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 4-phenyloxazol-2-amin

(0,016g, 0,099mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 25. (Hiệu suất: 4%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 7,92 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,01-6,84 (m, 3H), 6,84-6,74 (m, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 4,06 (dd, $J = 13,4, 3,4$ Hz, 1H), 4,01 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,75 (td, $J = 8,9, 4,3$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 13,1, 8,2$ Hz, 1H), 3,30-3,16 (m, 1H), 2,20-2,02 (m, 1H), 1,98-1,75 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

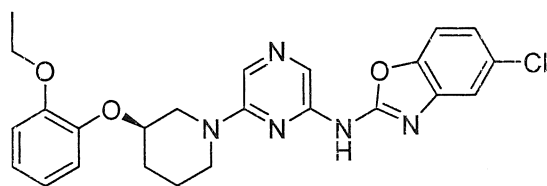
Ví dụ 10: (*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,1g, 0,30mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-aminobenzoxazol (0,05g, 0,36mmol). (Hiệu suất: 19%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 8,77 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,88 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,10-3,90 (m, 3H), 3,78 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,62 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,21-1,87 (m, 4H), 1,61 (s, 1H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

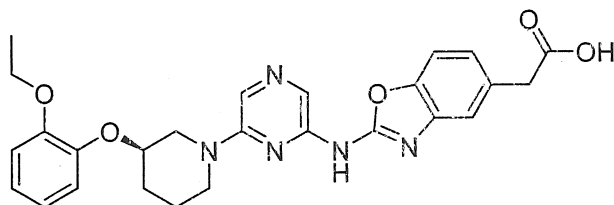
Ví dụ 11: (*R*)-5-clo-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,14g, 0,42mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-amino-(5-cloro)benzothiazol (0,071g, 0,42mmol). (Hiệu suất: 51%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D): δ 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,86-6,91 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,37 (t, 3H)

Ví dụ 12: axit (*R*)-2-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[d]oxazol-5-yl)axetic



(*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,777g, 2,328mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)axetat (0,4g, 1,940mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 16, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (0,178g, 0,194mmol), 4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetylxantin (0,135g, 0,233mmol) và xesi cacbonat (1,580g, 4,85mmol) được bổ sung vào 20ml of 1,4-dioxan và được khuấy dưới sự hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm este mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:hexan = 4:1). (Hiệu suất: 36%)

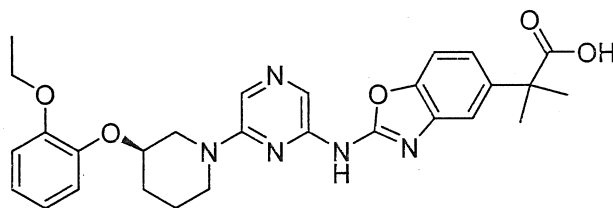
¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,81-8,66 (m, 1H), 8,03 (d, J = 50,8 Hz, 1H), 7,95-7,77 (m, 1H), 7,54-7,38 (m, 1H), 7,26 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,99-6,87 (m, 2H), 6,87-6,77 (m, 2H), 4,36-4,20 (m, 1H),

4,06-3,99 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,75 (td, $J = 9,6, 3,8$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 9,6$ Hz, 5H), 3,61-3,46 (m, 1H), 3,46-3,30 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 2,01-1,74 (m, 2H), 1,68-1,44 (m, 1H), 1,44-1,28 (m, 3H)

Hợp chất este đã thu được (0,330g, 0,655mmol) được hòa tan trong 5ml THF, 2ml MeOH, và 2ml nước. Sau khi bổ sung natri hydroxit (0,786g, 19,66mmol) vào, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi xác nhận bằng TLC việc hoàn thành phản ứng, độ chuẩn được điều chỉnh tới độ pH 4,5 nhờ sử dụng dung dịch nước hydro clorua 1N, được pha loãng bằng ethyl axetat, và lớp nước được loại bỏ. Sau khi làm khô sản phẩm phản ứng trên magie sulfat, dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 3%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,51 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44-7,34 (1H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,11 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 6,84-6,71 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,62 (dd, $J = 16,9, 12,8$ Hz, 1H), 3,55-3,50 (2H), 2,63 (s, 1H), 2,00 (dd, $J = 13,5, 3,4$ Hz, 2H), 1,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 1,64-1,48 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Ví dụ 13: axit (*R*)-2-(2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[d]oxazol-5-yl)-2-metylpropanoic



Sản phẩm este được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,855g, 2,56mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-2-metylpropanoat (0,5g, 2,134mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 17. (Hiệu suất: 66%)

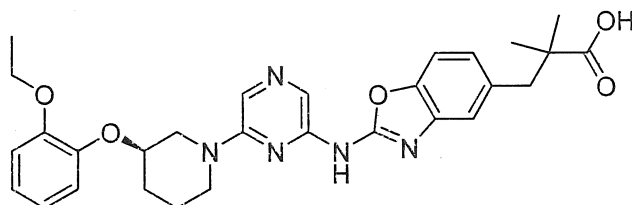
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM- D) δ 8,82 (q, $J = 14,8$ Hz, 1H), 8,62 (s,

1H), 7,86 (t, $J = 15,1$ Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,34-7,20 (m, 1H), 7,21-7,03 (m, 1H), 7,03-6,83 (m, 2H), 6,83-6,69 (m, 2H), 4,33-4,15 (m, 1H), 4,16-3,97 (m, 1H), 3,90 (td, $J = 15,4, 8,1$ Hz, 2H), 3,82-3,68 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 3H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,45-3,29 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 6H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được theo cách tương tự như ở Ví dụ 12. (Hiệu suất: 56%)

m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₂₈H₃₂N₅O₅: 518, thực tế là 518

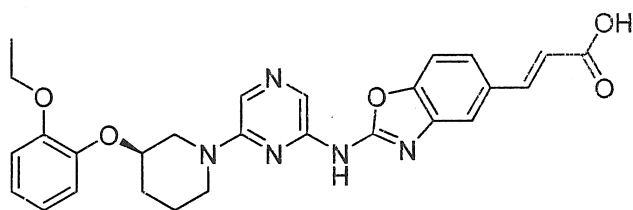
Ví dụ 14: axit (*R*)-3-(2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[d]oxazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,30g, 0,90mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-yl)-2,2-đimetylpropanoat (0,22g, 0,90mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 21. (Hiệu suất 2 bước: 32%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,27 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,93-6,81 (m, 2H), 6,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,36-4,25 (m, 1H), 4,12 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J = 13,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,43 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,13 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,35 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,29 (s, 6H)

Ví dụ 15: axit (*R,E*)-3-(2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[d]oxazol-5-yl)acrylic



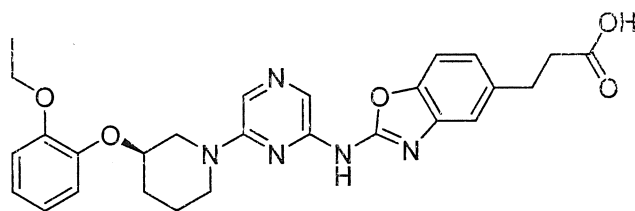
Sản phẩm este được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,973g, 2,91mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và methyl (*E*)-3-(2-aminobenzo[*d*]oxazol-5-yl)acrylat (0,53g, 2,429mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 22. (Hiệu suất: 6%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,74 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 10,5, 8,7$ Hz, 2H), 7,23-7,18 (1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,42 (dd, $J = 16,7, 6,6$ Hz, 1H), 4,41-4,24 (m, 1H), 4,06-3,87 (m, 3H), 3,85-3,79 (m, 3H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 1H), 3,54-3,35 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 1H), 2,02-1,86 (2H), 1,70-1,58 (1H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được theo cách tương tự như ở Ví dụ 12. (Hiệu suất: 1%)

m/z ($M+H$) $^+$ theo tính toán cho $C_{27}H_{28}N_5O_5$: 502, thực tế là 502

Ví dụ 16: axit (*R*)-3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-5-yl)propanoic



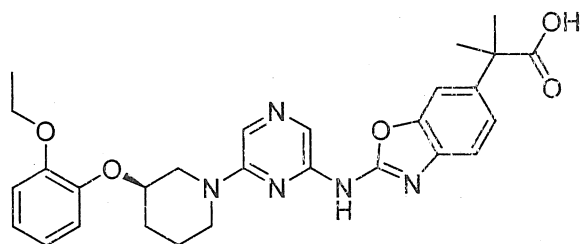
Sản phẩm este được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (1g, 3,00mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 3-(2-aminophenazo[*d*]oxazol-5-yl)propanoat (0,550g, 2,496mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 23. (Hiệu suất: 28%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,61 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,04-6,90 (m, 3H), 6,84 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,34-4,22 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,09-3,87 (m, 3H), 3,88-3,70 (m, 1H), 3,65-3,49 (m, 3H), 3,50-3,32 (m, 1H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,71 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,27-2,11 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 2H), 1,72-1,52 (m, 1H), 1,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được theo cách tương tự như ở Ví dụ 12. (Hiệu suất: 5%)

m/z (M+H) $^+$ theo tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$: 504, thực tế là 504

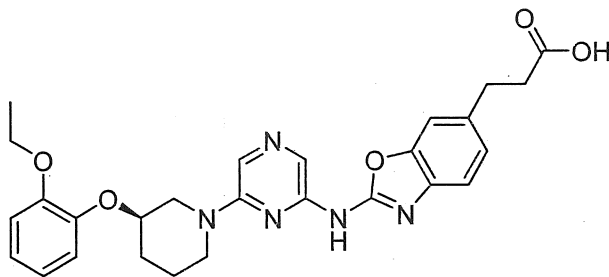
Ví dụ 17: axit (*R*)-2-(2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[d]oxazol-6-yl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,293g, 0,878mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(2-aminobenzo[d]oxazol-6-yl)-2-metylpropanoat (0,187g, 0,798mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 18. (Hiệu suất 2 bước: 7%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,55 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,02-6,87 (2H), 6,86-6,74 (m, 2H), 4,29 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 4,06-3,83 (m, 3H), 3,81-3,67 (m, 1H), 3,66-3,50 (1H), 3,50-3,35 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,62 (d, $J = 12,3$ Hz, 6H), 1,37-1,28 (m, 3H)

Ví dụ 18: axit (*R*)-3-(2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[d]oxazol-6-yl)propanoic



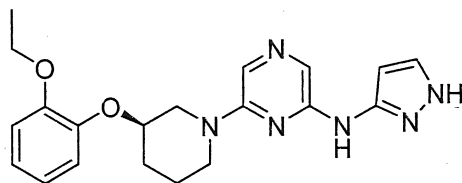
Sản phẩm này được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,8g, 2,398mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 3-(2-aminobenzo[*d*]oxazol-6-yl)propanoat (0,44g, 1,998mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 24. (Hiệu suất: 11%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-*D*) δ 8,74 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,13-7,01 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 6,92-6,83 (m, 3H), 4,33 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,03-3,90 (3H), 3,79 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,60 (dd, $J = 13,0, 7,5$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,71-2,60 (2H), 2,13-2,05 (1H), 1,98 (d, $J = 40,7$ Hz, 2H), 1,75-1,63 (1H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được theo cách tương tự như ở Ví dụ 12. (Hiệu suất: 3%)

m/z ($M+H$) $^+$ theo tính toán cho $C_{27}H_{30}N_5O_5$: 504, thực tế là 504

Ví dụ 19: (*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-amin



Bước 1: *tert*-butyl (*R*)-3-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino-1*H*-pyrazol-1-yl)carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (1,540g, 4,61mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-amino-1*H*-

pyrazol-1-carboxylat (0,930g, 5,08mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 64. (Hiệu suất: 1%)

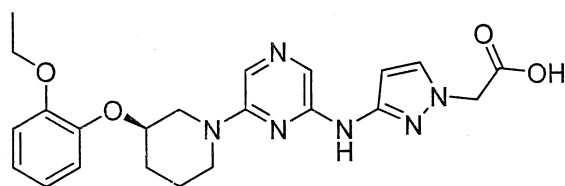
$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 7,91 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,73-7,57 (m, 2H), 7,46-7,34 (1H), 7,07-6,95 (m, 2H), 6,95-6,80 (2H), 6,67-6,55 (1H), 4,30 (td, $J = 8,2, 3,9$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 13,0, 3,5$ Hz, 1H), 4,09-3,95 (m, 2H), 3,93-3,78 (1H), 3,41 (dd, $J = 13,0, 8,1$ Hz, 1H), 3,36-3,23 (m, 1H), 2,20 (dd, $J = 12,7, 5,0$ Hz, 1H), 2,00 (dd, $J = 9,3, 4,1$ Hz, 1H), 1,95-1,81 (1H), 1,66 (s, 10H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Bước 2: (R)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-N-(1H-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-amin

Tert-butyl (R)-3-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,0124g, 0,026mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong DCM (0,2ml), tiếp đó axit trifloaxetic (0,026ml) đã hoà tan trong DCM được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 30 phút. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong DCM và được rửa bằng nước, và được tinh chế bằng cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (Hiệu suất: 50%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,46-4,34 (1H), 4,13-3,90 (m, 2H), 3,75-3,66 (1H), 3,66-3,52 (m, 2H), 2,18-1,85 (3H), 1,75-1,56 (1H), 1,32 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H)

Ví dụ 20: axit (R)-2-(3-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)axetic



Bước 1: ethyl (R)-2-(3-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl) axetat

(*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-amin (0,200g, 0,526mmol) đã được điều chế trong Ví dụ 19 và natri hydrua (0,025g, 0,631mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,63ml) và được khuấy trong 30 phút. Etyl 2-bromoaxetat (0,087ml, 0,789mmol) đã hoà tan trong tetrahydrofuran (2,63ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng, tiếp đó khuấy trong 2 giờ. Nước được bổ sung từng giọt vào để dừng phản ứng, tiếp đó được hoà tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước muối. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 3%)

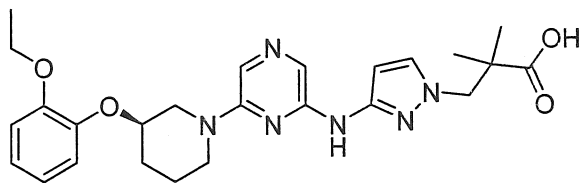
¹H-NMR (500MHz, CLOROFOM-D) δ 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,09-6,81 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 6,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,83-4,70 (m, 2H), 4,37-4,18 (m, 4H), 4,05 (qd, $J = 6,8, 3,1$ Hz, 2H), 3,99-3,83 (m, 1H), 3,35 (dd, $J = 13,0, 8,4$ Hz, 1H), 3,31-3,18 (m, 1H), 2,29-2,12 (m, 1H), 1,98 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 1,93-1,78 (m, 1H), 1,79-1,55 (m, 2H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,28 (s, 1H)

Bước 2: axit (*R*)-2-(3-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1*H*-pyrazol-1-yl)axetic

Etyl (*R*)-2-(3-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1*H*-pyrazol-1-yl)axetat (0,0073g, 0,016mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong dung dịch nước rượu etylic 50% (0,156ml), và lithi hydroxit (1,124mg, 0,047mmol) được bổ sung vào đó, tiếp đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Sản phẩm nêu ở đề mục đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 26%)

m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₂₂H₂₇N₆O₄: 439, thực tế là 439

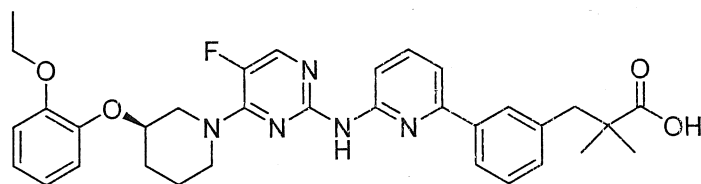
Ví dụ 21: axit (*R*)-3-(3-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1*H*-pyrazol-1-yl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,10g, 0,30mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 3-(3-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)-2,2-đimetylpropanoat (0,059g, 0,30mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 66. (Hiệu suất: 45%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D): δ 9,32 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,06-6,77 (m, 5H), 6,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,35-4,14 (m, 4H), 4,06-3,89 (m, 2H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,37-3,08 (m, 2H), 2,17 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,99-1,71 (m, 2H), 1,71-1,53 (m, 1H), 1,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,22-1,09 (m, 6H)

Ví dụ 22: axit (*R*)-3-(3-(6-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



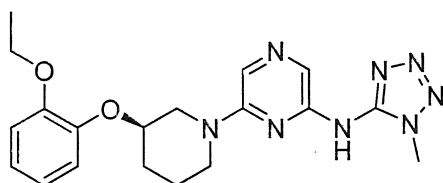
(*R*)-2-clo-4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-flopyrimidin (54mg, 0,15mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 8 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (50mg, 0,15mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 113 được hòa tan trong 1,4-đioxan, và oxy đã hòa tan được loại bỏ, và được nạp khí nitơ để ngăn sự tiếp xúc với không khí bên ngoài. Tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (8,4mg, 9,19 μ mol), 4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetylxantin (8,0mg, 0,01mmol), xesi cacbonat (125mg, 0,38mmol) được bổ sung vào, thiết bị làm nguội hồi lưu được nối vào và được gia nhiệt trong 12 giờ. Sau khi phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng

này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (hexan:etyl axetat). (Hiệu suất: 15%)

Hợp chất este đã thu được (15mg, 0,02mmol) được hòa tan trong DCM, axit trifloaxetic (36 μ l, 0,47mmol) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được chưng cất dưới áp suất giảm để loại bỏ axit trifloaxetic dư, được trung hoà bằng 1*N* natri hydroxit, và được chiết bằng etyl axetat. Dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (hexan:etyl axetat). (Hiệu suất: 37%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,66-7,57 (1H), 7,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45-7,23 (m, 5H), 7,23-7,11 (1H), 7,00-6,88 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 6,82-6,70 (m, 1H), 4,44 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,14-3,94 (m, 2H), 3,94-3,75 (m, 4H), 3,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,14-1,84 (m, 4H), 1,60 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,34-1,20 (m, 3H), 1,19-1,11 (m, 6H)

Ví dụ 23: (*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1-metyl-1*H*-tetrazol-5-yl)pyrazin-2-amin

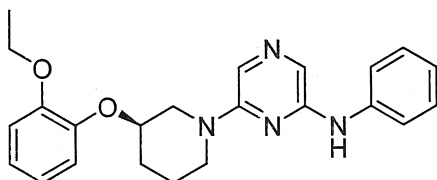


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,15g, 0,45mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 1-metyl-1*H*-tetrazol-5-amin (0,049g, 0,49mmol). (Hiệu suất: 44%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D): δ 8,18 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,88-6,75 (m, 2H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,06-3,91 (m, 2H),

3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,70-3,56 (2H), 3,42 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,90 (q, $J = 4,1$ Hz, 1H), 1,57 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

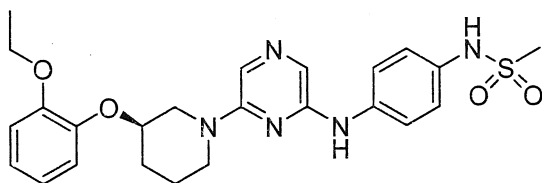
Ví dụ 24: (*R*)-*N*-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-phenylpyrazin-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,09g, 0,27mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và anilin (0,025g, 0,27mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 7,56 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,94-7,03 (m, 3H), 6,82-6,91 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,39 (t, 3H)

Ví dụ 25: (*R*)-*N*-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)metansulfonamit

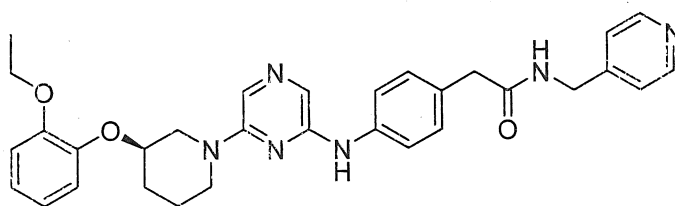


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,15g, 0,45mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *N*-(4-aminophenyl)metansulfonamit (0,092g, 0,49mmol). (Hiệu suất: 69%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D): δ 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 9,6, 2,6$ Hz, 2H), 7,03-6,93 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,82 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,35-4,24

(m, 1H), 4,16 (dd, $J = 13,1, 3,4$ Hz, 1H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,83 (td, $J = 8,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J = 13,4, 7,9$ Hz, 1H), 3,37-3,24 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,98 (dd, $J = 9,8, 3,7$ Hz, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

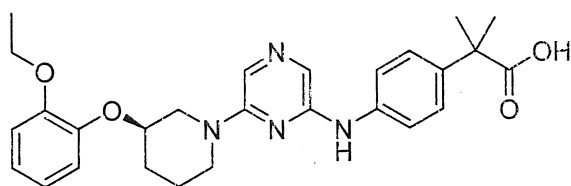
Ví dụ 26: (*R*)-2-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-*N*-(pyridin-4-ylmetyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,15g, 0,45mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-(4-aminophenyl)-*N*-(pyridin-4-yl-metyl)axetamit (0,11g, 0,49mmol). (Hiệu suất: 54%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D): δ 8,49 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,01-6,96 (1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,80 (td, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,17 (dd, $J = 12,8, 3,1$ Hz, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,83 (td, $J = 8,6, 4,1$ Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,40 (dd, $J = 12,8, 8,0$ Hz, 1H), 3,34-3,24 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,97 (dd, $J = 9,7, 3,8$ Hz, 1H), 1,87 (dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 27: axit (*R*)-2-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-2-metylpropanoic



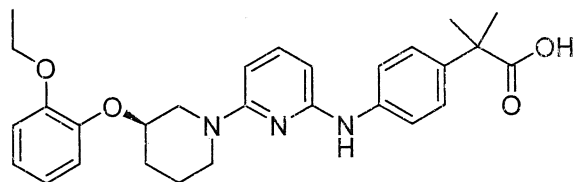
Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,30g, 0,90mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(4-aminophenyl)-2-metylpropanoat (0,19g, 0,99mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 14. (Hiệu suất: 91%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,23 (dd, $J = 6,9, 1,8$ Hz, 2H), 6,81-7,01 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,19 (dd, $J = 12,8, 3,7$ Hz, 1H), 3,99-4,05 (m, 2H), 3,84-3,88 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,38 (dd, $J = 12,8, 8,2$ Hz, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 2,14-2,18 (m, 1H), 1,97 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 1,87 (dd, $J = 9,4, 3,4$ Hz, 1H), 1,60-1,64 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,38 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được (0,40g, 0,82mmol) theo cách tương tự như ở Ví dụ 1. (Hiệu suất: 23%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 4H), 6,85-6,99 (m, 4H), 6,34 (s, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 4,16 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,97-4,03 (m, 2H), 3,79-3,82 (m, 1H), 3,39 (dd, $J = 13,0, 8,0$ Hz, 1H), 3,26 (t, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,12-2,15 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,58 (s, 7H), 1,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Ví dụ 28: axit (*R*)-2-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)pyridin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-2-metylpropanoic



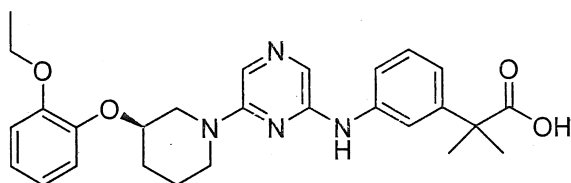
Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyridin (0,30g, 0,90mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 4 và metyl 2-(4-aminophenyl)-2-metylpropanoat (0,19g, 0,99mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 14. (Hiệu suất: 88%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 8,0$, 1,6 Hz, 1H), 6,82-6,96 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 6,11 (q, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,24-4,36 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,47 (d, $J = 7,3$ Hz, 0H), 3,03-3,19 (m, 2H), 2,19 (dd, $J = 12,6$, 4,3 Hz, 1H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,38-1,63 (m, 12H), 1,18-1,24 (m, 1H), -0,01 (t, $J = 3,2$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được (0,40g, 0,82mmol) theo cách tương tự như ở Ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,22-7,30 (m, 5H), 7,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,89 (dq, $J = 28,9$, 7,5 Hz, 3H), 6,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,24-4,32 (m, 2H), 4,03 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,95 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,17 (dd, $J = 11,9$, 8,2 Hz, 1H), 3,07 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 1,89 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,78 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,57-1,65 (m, 7H), 1,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Ví dụ 29: axit (*R*)-2-(3-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-2-metylpropanoic

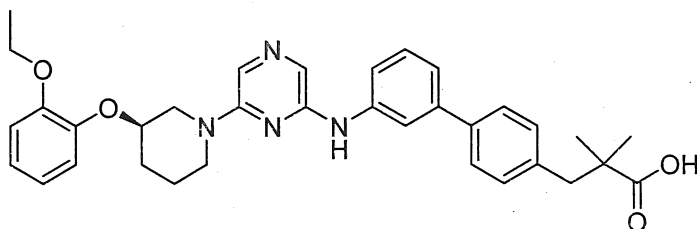


Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (1,036g, 3,10mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(3-aminophenyl)-2-metylpropanoat (0,5g, 2,59mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 15. (Hiệu suất 2 bước: 4%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,63 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 9,8$ Hz, 2H), 7,00-6,89 (m, 2H), 6,89-6,76 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,44-4,21 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,83 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,42-3,26 (1H), 3,26-3,05 (m, 1H), 2,25-2,06 (m, 1H), 1,93 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 1,83-1,67 (1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 6H), 1,35 (t, $J = 6,9$ Hz,

3H)

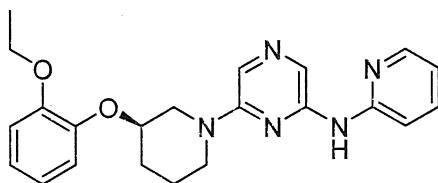
Ví dụ 30: axit (*R*)-3-(3'-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,192g, 0,575mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(3'-amino-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-đimetylpropanoat (0,17g, 0,522mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 94. (Hiệu suất 2 bước: 12%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,58 (s, 1H), 7,55-7,48 (2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,30-7,22 (2H), 7,18 (q, $J = 7,6$ Hz, 3H), 6,93 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,83-6,73 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,37-4,18 (m, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 4,05-3,89 (m, 2H), 3,83 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 3,53-3,36 (1H), 3,36-3,19 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,25-2,06 (1H), 1,99-1,74 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 1H), 1,34 (q, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,23 (s, 6H)

Ví dụ 31: (*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)pyrazin-2-amin

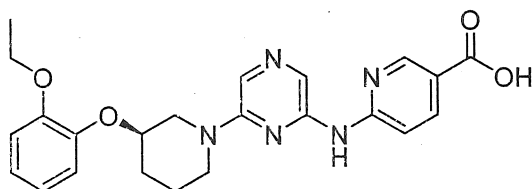


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,20g, 0,60mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-aminopyridin (0,06g,

0,66mmol). (Hiệu suất: 94%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D): δ 8,24 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,90-6,72 (m, 3H), 4,36-4,25 (m, 1H), 4,19 (dd, $J = 13,2, 3,3$ Hz, 1H), 4,08-3,94 (m, 2H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,44 (dd, $J = 13,4, 7,9$ Hz, 1H), 3,38-3,25 (m, 1H), 2,17 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,05-1,95 (1H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,67 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 32: axit (*R*)-6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)nicotinic



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,30g, 0,90mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 6-aminonicotinat (0,15g, 0,99mmol). (Hiệu suất: 72%)

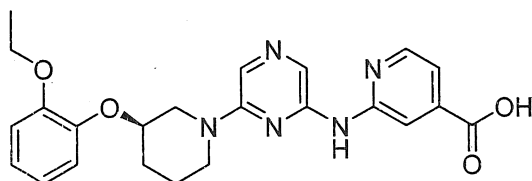
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D): δ 8,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,04-6,92 (m, 2H), 6,90-6,68 (m, 2H), 4,32 (td, $J = 7,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 13,1, 3,4$ Hz, 1H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (td, $J = 9,2, 4,5$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 13,1, 7,6$ Hz, 1H), 3,46-3,31 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,66 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được (0,29g, 0,65mmol) theo cách tương tự như ở Ví dụ 1. (Hiệu suất: 21%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-D6): δ 12,99-12,26 (1H), 10,00 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H),

6,76 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,40-4,24 (1H), 4,03 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,68 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,57-3,39 (m, 2H), 2,12-1,94 (1H), 1,86 (s, 1H), 1,72 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 33: axit (*R*)-2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)isonicotinic



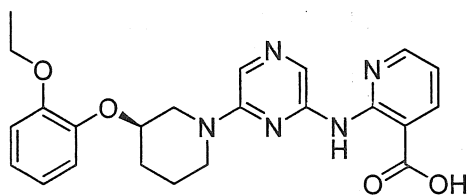
Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,20g, 0,60mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-aminoisonicotinat (0,10g, 0,66mmol). (Hiệu suất: 71%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D): δ 8,46 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,92-6,88 (1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,80-6,67 (m, 1H), 4,38-4,28 (1H), 4,11 (dd, $J = 13,1, 3,4$ Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,92 (dt, $J = 13,4, 3,8$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (dd, $J = 13,1, 7,6$ Hz, 1H), 3,51-3,35 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 2,04 (td, $J = 6,6, 3,3$ Hz, 1H), 1,93 (q, $J = 4,1$ Hz, 1H), 1,66 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được (0,18g, 0,40mmol) theo cách tương tự như ở Ví dụ 1. (Hiệu suất: 57%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-D₆): δ 9,76 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,93 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,89-3,76 (m, 2H), 3,70 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 1,53 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,18 (q, $J = 7,3$ Hz, 3H)

Ví dụ 34: axit (*R*)-2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)nicotinic



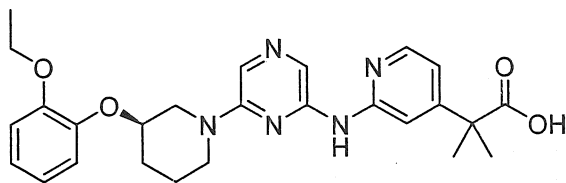
Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,20g, 0,60mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-aminonicotinat (0,10g, 0,66mmol). (Hiệu suất: 85%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D): δ 10,40 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,46 (q, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 7,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,06 (q, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,88 (q, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,83 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,31-4,22 (m, 2H), 4,04 (qd, $J = 6,9, 2,3$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,36 (dd, $J = 14,1, 9,2$ Hz, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,95 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được (0,21g, 0,47mmol) theo cách tương tự như ở Ví dụ 1. (Hiệu suất: 74%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-D6): δ 10,63 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,48 (q, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,37-8,20 (1H), 7,90 (s, 1H), 7,11-6,97 (m, 2H), 6,87 (dt, $J = 12,2, 4,9$ Hz, 3H), 4,43-4,20 (m, 1H), 4,04 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,95-3,79 (m, 2H), 3,76-3,62 (m, 1H), 3,59-3,42 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,83 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 1,75 (q, $J = 4,1$ Hz, 1H), 1,51 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

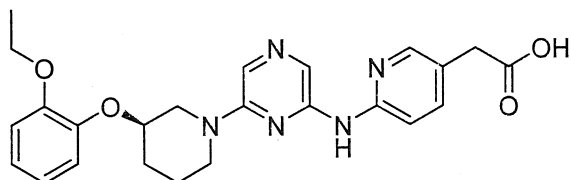
Ví dụ 35: axit (*R*)-2-(2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (1,12g, 3,35mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(2-aminopyridin-4-yl)-2-metylpropanoat (650mg, 3,35mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 60. (Hiệu suất 2 bước: 1%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,31 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,97-6,73 (5H), 4,36 (q, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,06-3,92 (m, 3H), 3,89-3,75 (1H), 3,46 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,38-3,22 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,05 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,80-1,54 (7H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 36: axit (*R*)-2-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)axetic



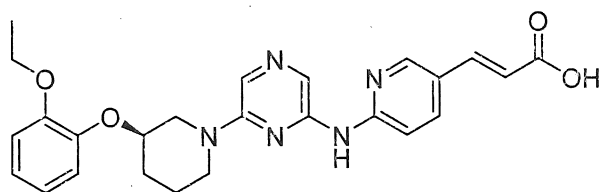
Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,14g, 0,42mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(6-aminopyridin-3-yl)axetat (0,08g, 0,46mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 12. (Hiệu suất: 62%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D): δ 8,14(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,66(s, 1H), 7,62(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,46(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,08(s, 1H), 6,99(m, 2H), 6,88(m, 2H), 4,32(m, 1H), 4,29(m, 1H), 4,02(m, 2H), 3,87(m, 1H), 3,83(s, 1H), 3,56(s, 2H), 3,48(m, 1H), 3,34(m, 1H), 2,17(m, 1H), 2,02(m, 1H), 1,91(m, 1H), 1,66(m, 1H), 1,38(t, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được (0,11g, 0,24mmol) theo cách tương tự như ở Ví dụ 1. (Hiệu suất: 19%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6): δ 9,54(s, 1H), 8,10(s, 1H), 8,06(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,60(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,41(d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,04(d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,95(m, 2H), 6,84(m, 1H), 4,33(m, 1H), 4,10(m, 1H), 3,95(m, 2H), 3,72(m, 1H), 3,51(s, 2H), 3,45(m, 2H), 2,04(m, 1H), 1,87(m, 1H), 1,75(m, 1H), 1,57(m, 1H), 1,25(t, 3H)

Ví dụ 37: axit (*R,E*)-3-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)acrylic



Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,50g, 1,50mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl (*E*)-3-(6-aminopyridin-3-yl)acrylat (0,29g, 1,65mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 13. (Hiệu suất: 70%)

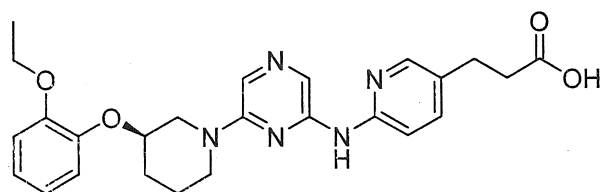
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM- D): δ 8,35 (s, 1H), 7,95-7,81 (1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,91-6,79 (m, 2H), 6,34 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 4H), 3,50 (dd, $J = 12,8, 7,9$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,21-2,13 (1H), 2,06-1,97 (1H), 1,97-1,87 (1H), 1,66 (s, 1H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được (0,15g, 0,32mmol) theo cách tương tự như ở Ví dụ 1. (Hiệu suất: 82%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- D_6): δ 10,71 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (s,

1H), 8,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,86-6,81 (1H), 6,80-6,70 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,92-3,72 (m, 5H), 3,61 (s, 1H), 1,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 1,84 (d, $J = 29,3$ Hz, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 38: axit (*R*)-3-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)propanoic



Axit (*R,E*)-3-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)acrylic (0,3g, 0,63mmol) đã thu được trong Ví dụ 37 và Pd/C (67mg) được hòa tan trong 20ml metanol, và phản ứng khử được thực hiện nhờ sử dụng bóng hydro. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, nó được lọc và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 63%)

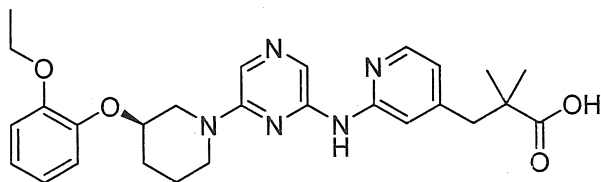
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D): δ 8,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,90-6,79 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,19 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,42 (dd, $J = 12,8, 7,9$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,03-1,95 (1H), 1,88 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được (0,15g, 0,32mmol) theo cách tương tự như ở Ví dụ 1. (Hiệu suất: 57%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-D₆): δ 9,44 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 6,78 (td, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 12,8$ Hz,

1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,47-3,31 (m, 2H), 2,70 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J = 1,5$ Hz, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

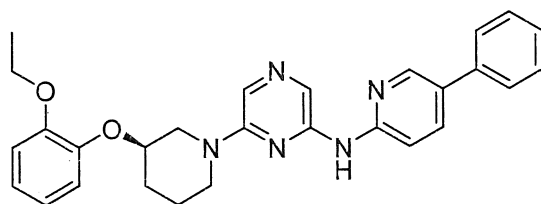
Ví dụ 39: axit (*R*)-3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (165mg, 0,495mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(2-aminopyridin-4-yl)-2,2-đimetylpropanoat (124mg, 0,495mmol) đã được chế trong Ví dụ điều chế 63. (Hiệu suất 2 bước: 41%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 9,06 (s, 1H), 8,01-7,82 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,45 (1H), 7,02-6,80 (m, 3H), 6,80-6,65 (m, 2H), 4,40-4,21 (m, 1H), 4,19-4,05 (m, 1H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,46 (dd, $J = 13,3$, 7,8 Hz, 1H), 3,40-3,22 (m, 1H), 2,81-2,61 (2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,97 (dd, $J = 9,8$, 3,4 Hz, 1H), 1,91-1,75 (m, 1H), 1,72-1,49 (m, 1H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 3,2$ Hz, 6H)

Ví dụ 40: (*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(5-phenylpyridin-2-yl)pyrazin-2-amin

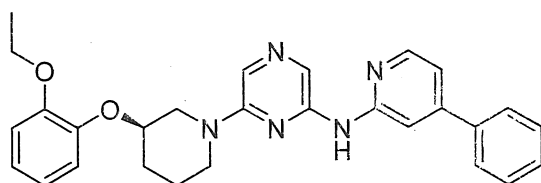


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,1g,

0,30mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-amino-(5-phenyl)pyridin (0,05g, 0,30mmol). (Hiệu suất: 71%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78-7,70 (2H), 7,67 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,51-7,42 (2H), 7,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06-6,98 (1H), 6,93 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 6,82 (td, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 4,22 (dd, $J = 12,8, 3,7$ Hz, 1H), 4,10-3,94 (m, 2H), 3,86 (td, $J = 8,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 12,8, 7,9$ Hz, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,83-1,51 (m, 3H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J = 39,7$ Hz, 1H), 0,87 (dd, $J = 26,3, 19,6$ Hz, 0H)

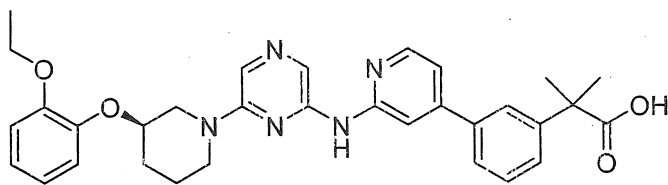
Ví dụ 41: (*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(4-phenylpyridin-2-yl)pyrazin-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,1g, 0,30mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-amino-(4-phenyl)pyridin (0,06g, 0,36mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 11. (Hiệu suất: 45%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 8,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 31,8$ Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 3H), 7,65 (d, $J = 37,3$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (dt, $J = 19,0, 7,2$ Hz, 3H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,41-4,26 (m, 1H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,06-3,88 (m, 3H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,61 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,54-3,39 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,63 (qd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 1,44-1,30 (m, 3H), 1,29-1,14 (m, 2H)

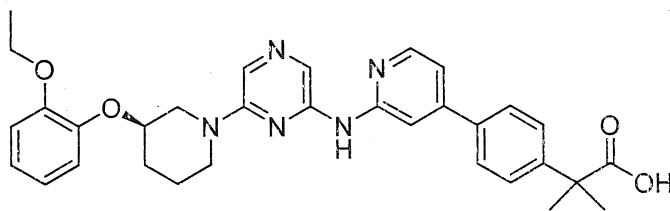
Ví dụ 42: axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,237g, 0,709mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(3-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,230g, 0,851mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 27. (Hiệu suất: 56 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,27 (s, 1H), 8,16-8,05 (1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,77-6,65 (m, 1H), 4,29 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,90-3,79 (1H), 3,58 (dd, $J = 13,1, 7,6$ Hz, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 6H), 1,67-1,55 (1H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 43: axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoic

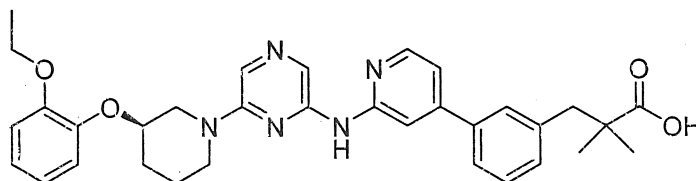


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,329g, 0,986mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(4-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,32g, 1,184mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 26. (Hiệu suất: 1 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 9,51 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,13-7,99 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,49 (t, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,13-7,01 (m, 1H), 6,93-6,66 (m, 4H), 4,36-

4,23 (m, 1H), 4,16-4,02 (m, 1H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,57 (dd, $J = 13,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 2,16-1,79 (m, 3H), 1,61 (s, 7H), 1,35-1,25 (m, 3H)

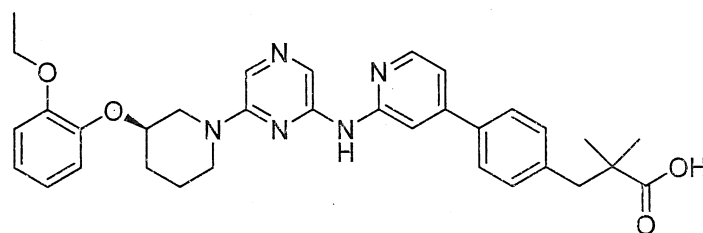
Ví dụ 44: axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (210mg, 0,629mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 3-(3-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (179mg, 0,629mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 58. (Hiệu suất 2 bước: 4%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM- D) δ 10,10 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 14,6, 7,9$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,00 (dd, $J = 13,1, 2,7$ Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,65 (dd, $J = 12,4, 7,8$ Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 2,94 (dd, $J = 29,1, 13,0$ Hz, 2H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 9H)

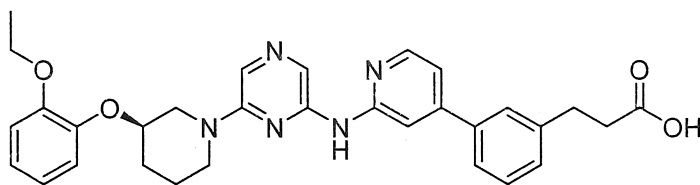
Ví dụ 45: axit (*R*)-3-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (175mg, 0,524mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(4-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat (171mg, 0,524mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 71. (Hiệu suất 2 bước: 20%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 9,13 (s, 1H), 8,43-8,28 (1H), 8,08 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,96-6,64 (m, 4H), 4,34-4,18 (m, 1H), 4,01 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,93 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,50 (dd, $J = 12,8, 7,8$ Hz, 1H), 3,43-3,25 (1H), 2,90 (s, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 1H), 1,29 (q, $J = 6,9$ Hz, 9H)

Ví dụ 46: axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)propanoic



Bước 1: Metyl (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)propanoat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,189g, 0,568mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 3-(3-(2-aminopyridin-4-yl)phenyl)propanoat (0,160g, 0,624mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 56. (Hiệu suất: 64%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,32 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75-7,63 (1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28-7,24 (1H), 7,22 (s, 1H), 7,17-7,02 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,79 (td, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,93 (dt, $J = 13,1, 4,8$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (dd, $J = 13,1, 7,9$ Hz, 1H), 3,51-3,37 (m, 1H), 3,03 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,24-2,11 (m, 1H),

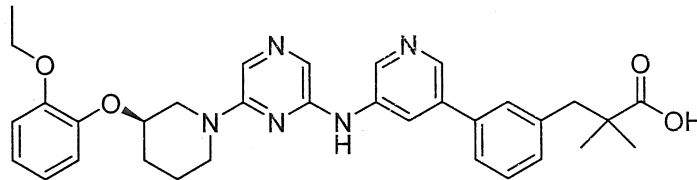
2,05-1,97 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Bước 2: axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)propanoic

Metyl (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)propanoat (0,090g, 0,163mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong metanol (0,813ml) và THF (0,813ml), và tiếp đó dung dịch nước natri hydroxit 7N (0,232ml, 1,626mmol) được bổ sung vào đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Sản phẩm nêu ở đề mục đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 29%)

m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₃₁H₃₄N₅O₄: 540, thực tế là 540

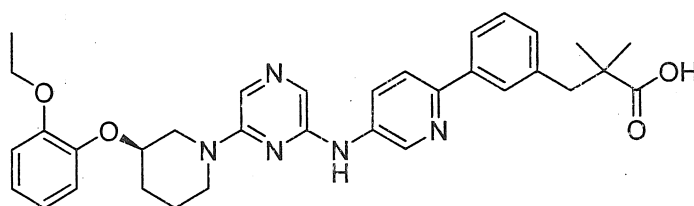
Ví dụ 47: axit (*R*)-3-(3-(5-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (20,3mg, 0,0610mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 3-(3-(5-aminopyridin-3-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (17,3mg, 0,0610mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 83. (Hiệu suất 2 bước: 29%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 17,4$ Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,74-6,61 (1H), 4,40 (s, 1H), 4,04-3,70 (m, 4H), 3,59 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,06-2,80 (m, 2H), 2,15-1,81 (m, 3H), 1,56 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 1,32-1,30 (3H), 1,29 (d, $J = 3,7$ Hz, 6H)

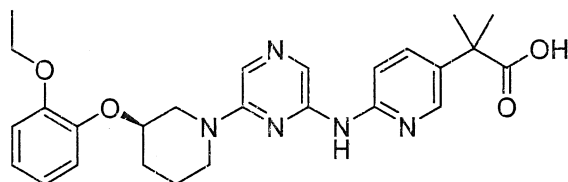
Ví dụ 48: axit (*R*)-3-(3-(5-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (51,9mg, 0,155mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 3-(3-(5-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (44,2mg, 0,155mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 102. (Hiệu suất 2 bước: 60%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,54 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,87-7,70 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98-6,84 (m, 3H), 6,84-6,74 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,37-4,19 (1H), 4,11-3,94 (m, 2H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,49 (dd, $J = 12,6, 7,5$ Hz, 1H), 3,31-3,15 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 19,7, 13,3$ Hz, 2H), 2,05 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 1H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,30 (d, $J = 4,6$ Hz, 6H)

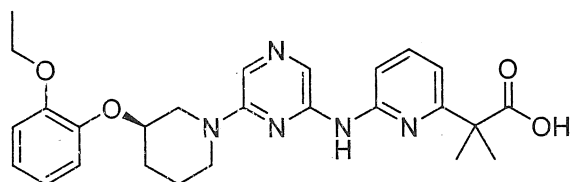
Ví dụ 49: axit (*R*)-2-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)phenyl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (137mg, 0,409mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(6-aminopyridin-3-yl)-2-metylpropanoat (79,5mg, 0,409mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 19. (Hiệu suất 2 bước: 30%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 10,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,51 (2H), 7,06-6,70 (m, 4H), 4,42-4,25 (m, 1H), 4,19 (dd, $J = 13,0$, 3,4 Hz, 1H), 4,09-3,89 (m, 2H), 3,81 (td, $J = 8,8$, 4,1 Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 12,8$, 8,2 Hz, 1H), 3,36-3,21 (m, 1H), 2,17 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,01 (dd, $J = 9,6$, 3,7 Hz, 1H), 1,95-1,78 (m, 1H), 1,77-1,46 (m, 7H), 1,44-1,19 (m, 3H)

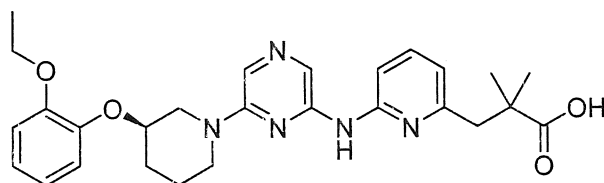
Ví dụ 50: axit (*R*)-2-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách giống như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (56,1mg, 0,168mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-(6-aminopyridin-2-yl)-2-metylpropanoat (35,0mg, 0,168mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 61. (Hiệu suất 2 bước: 39%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,05 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,06-6,73 (m, 5H), 4,41-4,22 (m, 1H), 4,11 (dd, $J = 13,0$, 3,4 Hz, 1H), 4,06-3,87 (m, 2H), 3,77 (td, $J = 8,9$, 4,1 Hz, 1H), 3,51 (dd, $J = 13,3$, 7,8 Hz, 1H), 3,44-3,26 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 2,7$ Hz, 6H), 1,63-1,44 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 3H)

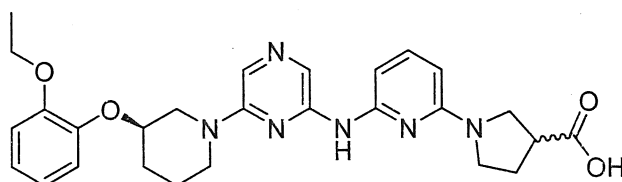
Ví dụ 51: axit (*R*)-3-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (151mg, 0,451mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(6-aminopyridin-2-yl)-2,2-dimetylpropanoat (113mg, 0,451mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 62. (Hiệu suất 2 bước: 27%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 9,67 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,04-6,90 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,28 (td, $J = 8,1, 4,0$ Hz, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,81 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,37 (dd, $J = 13,0, 8,1$ Hz, 1H), 3,26 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 2,99 (t, $J = 14,5$ Hz, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,97 (dd, $J = 9,2, 4,0$ Hz, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,72-1,54 (m, 1H), 1,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 4,0$ Hz, 6H)

Ví dụ 52: axit 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-carboxylic

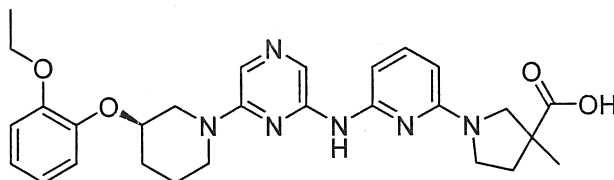


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,093g, 0,280mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 1-(6-aminopyridin-2-yl)pyrrolidin-3-carboxylat (0,065g, 0,294mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 38. (Hiệu suất: 22%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,58 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,09-6,92 (m, 2H), 6,92-6,81 (m, 2H), 6,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,40-4,25 (1H), 4,16 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,10-3,97 (2H), 3,92 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,42-3,29 (m, 1H), 3,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,40 (dt, $J = 20,0, 7,6$ Hz, 1H), 2,30 (td, $J = 12,2, 7,0$ Hz, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,95-1,81

(m, 1H), 1,76-1,50 (m, 1H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

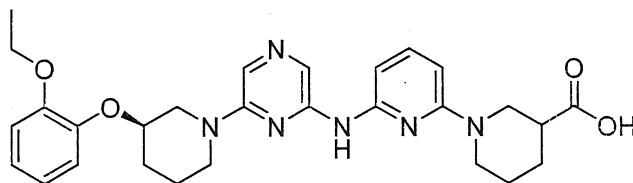
Ví dụ 53: axit 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-3-metylpyrrolidin-3-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,068g, 0,202mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 1-(6-aminopyridin-2-yl)-3-metylpyrrolidin-3-carboxylat (0,050g, 0,213mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 49. (Hiệu suất: 40%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 11,21-9,78 (1H), 8,62 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 7,75-7,62 (m, 1H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,93-6,83 (2H), 6,48-6,32 (m, 1H), 6,02-5,86 (m, 1H), 4,40-4,24 (m, 1H), 4,17 (dd, $J = 13,1, 3,1$ Hz, 1H), 4,12-3,91 (m, 3H), 3,82 (td, $J = 8,8, 4,1$ Hz, 1H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,48 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,43-3,25 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 1H), 2,16 (dd, $J = 12,4, 5,6$ Hz, 1H), 2,03-1,80 (m, 3H), 1,75-1,57 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Ví dụ 54: axit 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylic



Bước 1: Ethyl 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng

cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,224g, 0,670mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylat (0,192g, 0,770mmol) đã được chế trong Ví dụ điều chế 65. (Hiệu suất: 38%)

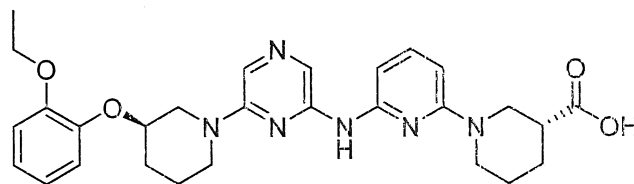
$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,14 (d, $J = 23,8$ Hz, 1H), 7,73-7,57 (1H), 7,42-7,32 (1H), 7,03 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,94-6,77 (m, 3H), 6,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 4,26-4,09 (m, 4H), 4,09-3,93 (m, 2H), 3,88 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 13,0, 8,1$ Hz, 1H), 3,36-3,23 (m, 1H), 3,23-3,08 (m, 1H), 3,00 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,68-2,50 (1H), 2,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,09 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,99 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 2H), 1,40 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,34-1,12 (m, 3H)

Bước 2: axit 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylic

Etyl 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylat (0,140g, 0,256mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong etanol (1,280ml) và THF (1,280ml), và tiếp đó dung dịch nước natri hydroxit 6N (0,427ml, 2,56mmol) được bổ sung vào đó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Sản phẩm nêu ở đề mục đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 52%)

m/z (M+H) $^+$ theo tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_4$: 519, thực tế là 519

Ví dụ 55: axit (*R*)-1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylic



Bước 1: Etyl (*R*)-1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-

yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,370g, 1,108mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl (*R*)-1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylat (0,290g, 1,163mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 31. (Hiệu suất: 33%)

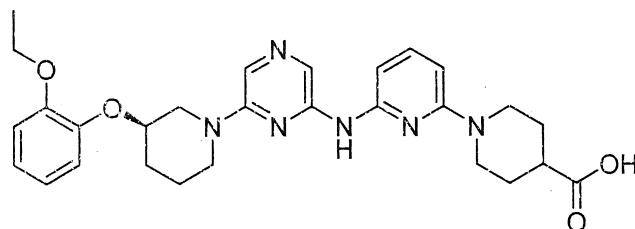
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,13 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,08-6,84 (m, 4H), 6,78-6,64 (m, 2H), 6,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,42-4,27 (m, 2H), 4,27-4,09 (m, 4H), 4,04 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,43 (dd, $J = 13,0, 8,1$ Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,24-3,09 (m, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,10 (d, $J = 27,2$ Hz, 1H), 2,05-1,95 (1H), 1,95-1,85 (1H), 1,81 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,46-1,38 (3H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 2: axit (*R*)-1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ 54 bằng cách sử dụng etyl (*R*)-1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylat (0,200g, 0,366mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất: 30%)

m/z ($M+H$) $^+$ theo tính toán cho $C_{28}H_{35}N_6O_4$: 519, thực tế là 519

Ví dụ 56: axit (*R*)-1-(6-((6-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylic

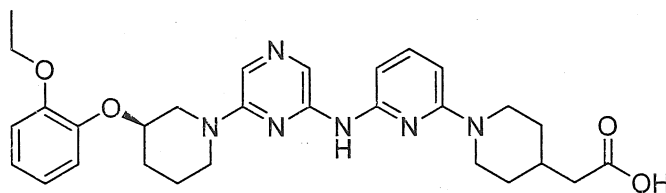


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl) pyrazin (0,306g, 0,917mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 1-(6-aminopyridin-2-

yl)piperidin-4-carboxylat (0,240g, 0,963mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 29. (Hiệu suất: 38%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,66 (s, 1H), 7,70-7,62 (1H), 7,39 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,05-6,87 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,25 (q, $J = 4,1$ Hz, 2H), 4,43-4,28 (m, 1H), 4,24 (dd, $J = 12,8, 4,3$ Hz, 2H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,82 (d, $J = 18,3$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 12,8, 7,6$ Hz, 1H), 3,46-3,30 (m, 1H), 3,04 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,60 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 2,16 (d, $J = 12,2$ Hz, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,96-1,79 (m, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

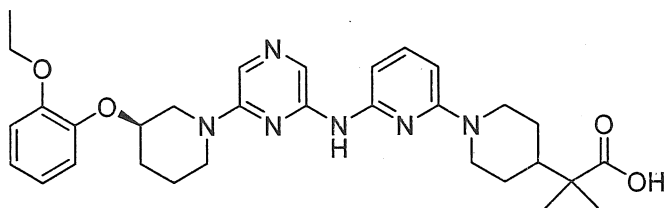
Ví dụ 57: axit (*R*)-2-(1-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,237g, 0,710mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và ethyl 2-(1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)axetat (0,17g, 0,646mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 36. (Hiệu suất 2 bước: 11%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,25 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,33 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,24-6,16 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,39-4,25 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 3H), 4,07-3,91 (m, 2H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,53-3,36 (1H), 3,36-3,24 (m, 1H), 2,86 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,37-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 2,01-1,92 (1H), 1,92-1,77 (m, 3H), 1,73-1,53 (m, 1H), 1,44-1,29 (m, 5H)

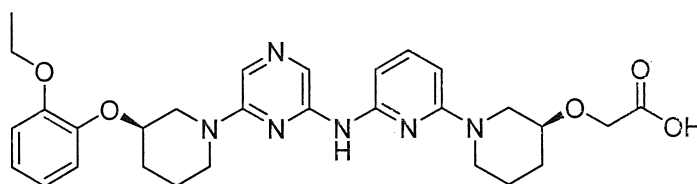
Ví dụ 58: axit (*R*)-2-(1-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,093g, 0,278mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-metylpropanoat (0,07g, 0,252mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 34. (Hiệu suất 2 bước: 49%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,20 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,04-6,90 (m, 2H), 6,90-6,79 (2H), 6,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 4,1$ Hz, 3H), 4,22-4,13 (m, 1H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,82 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 13,0, 8,0$ Hz, 1H), 3,36-3,23 (1H), 2,86-2,69 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 1H), 1,96 (dd, $J = 9,6, 3,7$ Hz, 1H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,67-1,52 (m, 1H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,40-1,29 (m, 3H), 1,24 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,15 (d, $J = 16,9$ Hz, 6H)

Ví dụ 59: axit 2-(((*S*)-1-(6-(((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)axetic

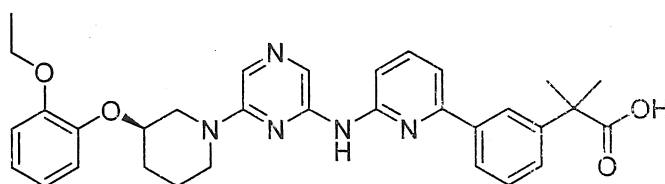


Hợp chất mong muốn nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 19 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,047g, 0,139mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl (*S*)-2-((1-(6-aminopyridin-2-yl)piperidin-3-yl)oxy)axetat (0,045g, 0,146mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 45. (Hiệu suất: 11,4%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,66 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,36 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,07-6,93 (2H), 6,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,25-6,15

(1H), 4,78-4,44 (1H), 4,31 (s, 2H), 4,19-4,06 (2H), 4,06-3,93 (2H), 3,77 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,59-3,44 (m, 2H), 3,44-3,28 (1H), 3,15 (s, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,13 (s, 1H), 2,08 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 2,02-1,93 (1H), 1,93-1,80 (2H), 1,60 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

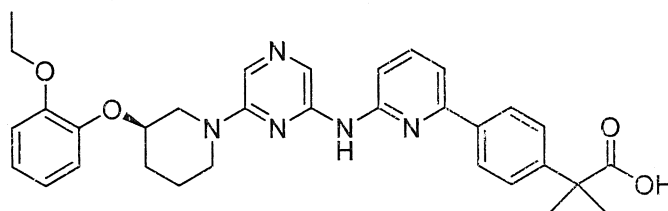
Ví dụ 60: axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic



Hợp chất mong muốn nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (74,1mg, 0,222mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (60,0mg, 0,222mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 52. (Hiệu suất 2 bước: 66%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,59 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51-7,36 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,05-6,92 (m, 3H), 6,88 (dq, $J = 9,7, 1,9$ Hz, 2H), 4,33 (td, $J = 7,8, 3,8$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J = 12,8, 3,2$ Hz, 1H), 4,08-3,90 (2H), 3,82 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 12,8, 7,8$ Hz, 1H), 3,46-3,28 (m, 1H), 2,00 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 7H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Ví dụ 61: axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic

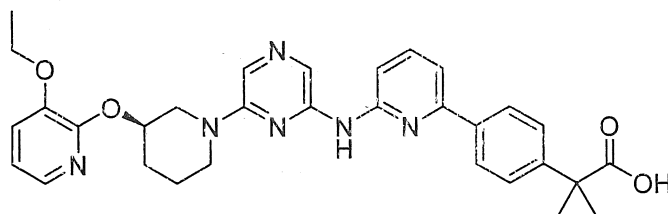


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng

cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (61,7mg, 0,185mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (50,0mg, 0,185mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 54. (Hiệu suất 2 bước: 16%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 9,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86-7,71 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,08-6,74 (m, 4H), 4,43-4,26 (m, 1H), 4,20 (dd, $J = 13,3, 3,2$ Hz, 1H), 4,11-3,93 (m, 2H), 3,85 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 13,0, 8,0$ Hz, 1H), 3,43-3,26 (m, 1H), 2,28-2,09 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,38 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Ví dụ 62: axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-((3-etoxyphidin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic

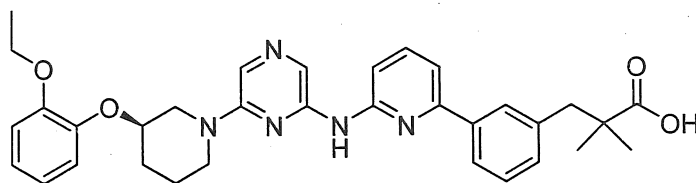


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyphidin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,272g, 0,814mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 2-(4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,2g, 0,740mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 54. (Hiệu suất 2 bước: 43%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D4) δ 8,30-8,19 (m, 1H), 7,97 (td, $J = 4,3, 2,3$ Hz, 2H), 7,65-7,49 (m, 3H), 7,46 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 2H), 7,29 (ddd, $J = 19,4, 7,8, 2,5$ Hz, 2H), 7,07-6,94 (m, 1H), 6,82-6,64 (m, 1H), 5,18 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,66-3,48 (1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,96 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 1,70-1,60 (1H), 1,57 (d, $J = 2,3$ Hz, 6H), 1,22-1,19 (m, 3H)

Ví dụ 63: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-

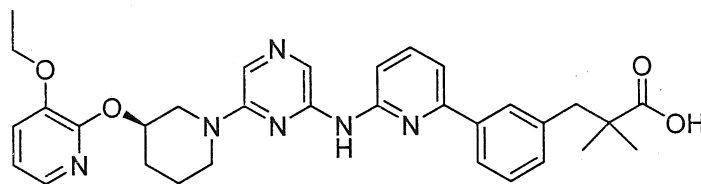
yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (81,0mg, 0,242mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (79,0mg, 0,242mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 113. (Hiệu suất 2 bước: 77%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 9,57 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08-6,82 (4H), 6,78 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,42-4,23 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 1H), 4,04-3,88 (m, 2H), 3,80 (dt, $J = 13,3, 4,9$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 13,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,44-3,28 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 1H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,25 (s, 6H)

Ví dụ 64: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxyphenyl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic

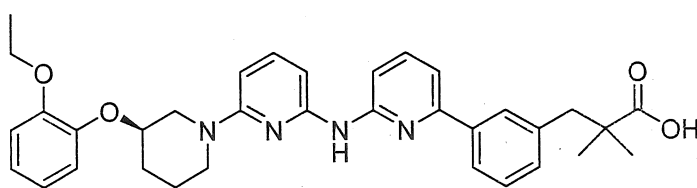


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyphenyl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (205mg, 0,613mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (200mg, 0,613mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 113. (Hiệu suất 2 bước: 39%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 9,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 5,2$

Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,62 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 7,6, 5,2$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,30-5,14 (1H), 4,05-3,80 (4H), 3,80-3,68 (1H), 3,68-3,54 (1H), 3,12-2,90 (2H), 2,28-2,12 (1H), 2,12-1,93 (2H), 1,78-1,63 (1H), 1,33-1,29 (3H), 1,29-1,27 (3H), 1,27-1,24 (3H)

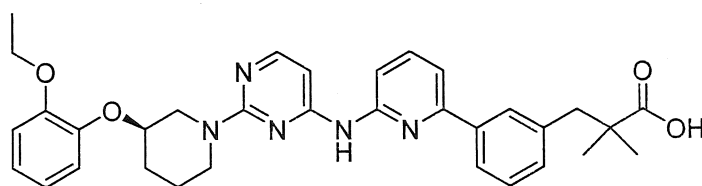
Ví dụ 65: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyridin (204mg, 0,613mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 4 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (200mg, 0,613mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 113. (Hiệu suất 2 bước: 12%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,63-7,47 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,04-6,70 (m, 5H), 6,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,41-4,22 (m, 1H), 4,12 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,04-3,87 (m, 2H), 3,76 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,47-3,32 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,94 (td, $J = 6,6, 3,2$ Hz, 1H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 1H), 1,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,21 (s, 6H)

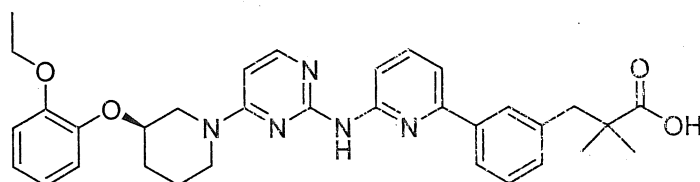
Ví dụ 66: axit (*R*)-3-(3-(6-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-4-clo-2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin (205mg, 0,613mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 5 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (200mg, 0,613mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 113. (Hiệu suất 2 bước: 49%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFORM-D) δ 8,28 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,96-6,86 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 4,19 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,08-3,86 (m, 2H), 3,48 (d, $J = 21,4$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,20 (dd, $J = 15,4, 4,1$ Hz, 1H), 1,94 (dt, $J = 9,2, 3,8$ Hz, 1H), 1,88 (dd, $J = 9,9, 3,5$ Hz, 1H), 1,70-1,56 (m, 1H), 1,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,24 (s, 6H)

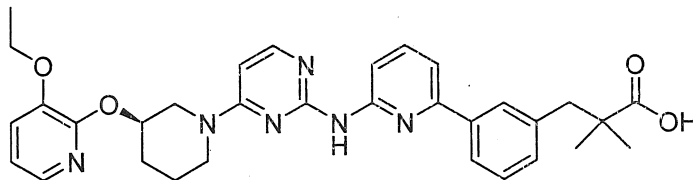
Ví dụ 67: axit (*R*)-3-(3-(6-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin (205mg, 0,613mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 6 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (200mg, 0,613mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 113. (Hiệu suất 2 bước: 46%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D4) δ 8,23 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,48 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,96-6,76 (m, 3H), 6,45 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,28-4,01 (m, 2H), 4,01-3,73 (m, 3H), 3,59 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,15-1,98 (m, 3H), 1,76-1,58 (m, 1H), 1,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,21 (s, 6H)

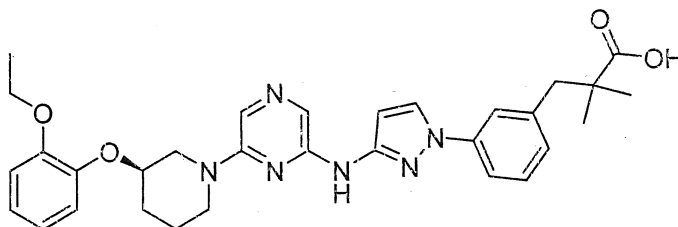
Ví dụ 68: axit (*R*)-3-(3-(6-(((4-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-4-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin (205mg, 0,613mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 7 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (200mg, 0,613mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 113. (Hiệu suất 2 bước: 29%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 9,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 20,1$ Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,28 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,09-3,82 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 2,16-1,94 (m, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 6H)

Ví dụ 69: axit (*R*)-3-(3-(3-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic

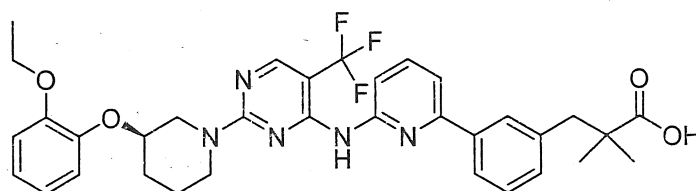


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,10g, 0,30mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 3-(3-(3-amino-1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (0,094g, 0,30mmol) đã thu được trong

Ví dụ điều chế 67. (Hiệu suất: 40%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D): δ 8,53 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,88-6,72 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,98 (qd, $J = 6,9, 1,5$ Hz, 2H), 3,79 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,42-3,17 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,26(s, 6H)

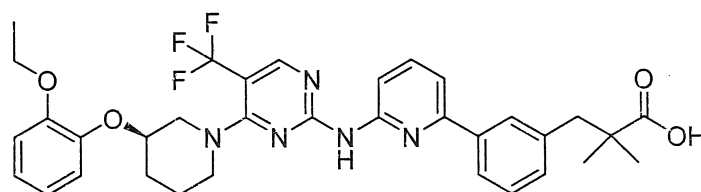
Ví dụ 70: axit (*R*)-3-(3-(6-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-4-clo-2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-(triflometyl)pyrimidin (79mg, 0,20mmol) của Ví dụ điều chế 9 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (64mg, 0,20mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 113. (Hiệu suất 2 bước: 65%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,25 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 0H), 7,44 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,38-7,28 (1H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,06-6,43 (m, 5H), 4,46 (s, 1H), 4,07 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,98-3,56 (m, 4H), 2,94 (s, 2H), 2,13-1,88 (m, 4H), 1,59 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,18 (s, 6H)

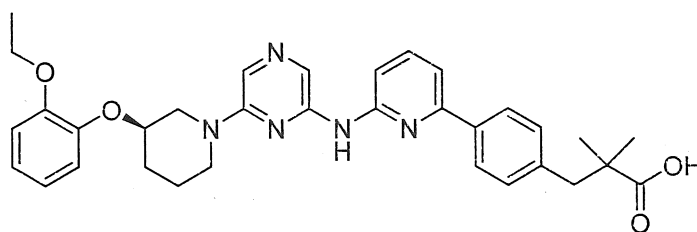
Ví dụ 71: axit (*R*)-3-(3-(6-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-(triflometyl)pyrimidin (135mg, 0,38mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 10 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (110mg, 0,238mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 113. (Hiệu suất 2 bước: 18%)

¹H-NMR (400MHz, METANOL-D₄) δ 9,34 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,85-8,74 (m, 1H), 8,23 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,91 (q, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,33-7,19 (m, 3H), 7,19-7,06 (m, 4H), 7,01 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,99 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,18-1,01 (m, 9H)

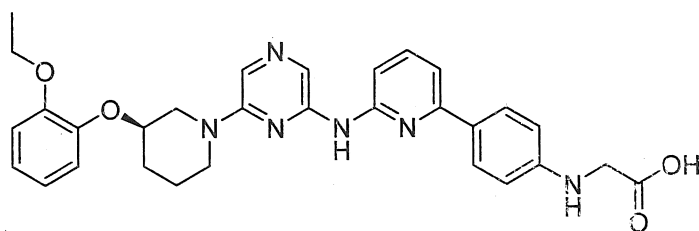
Ví dụ 72: axit (*R*)-3-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (146mg, 0,438mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (143mg, 0,438mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 77. (Hiệu suất 2 bước: 71%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,08-6,76 (m, 4H), 4,32 (td, $J = 7,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 13,5, 3,4$ Hz, 1H), 4,07-3,91 (m, 2H), 3,83 (td, $J = 9,0, 4,1$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 13,0, 8,0$ Hz, 1H), 3,42-3,25 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,27-2,11 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 1H), 1,76-1,53 (m, 1H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,24 (s, 6H)

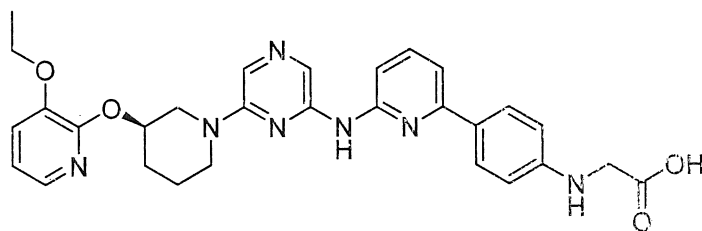
Ví dụ 73: (*R*)-(4-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (70mg, 0,21mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 1 và etyl (4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)glyxinat (57mg, 0,21mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 100. (Hiệu suất 2 bước: 25%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,20 (s, 1H), 7,90-7,75 (2H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 4,1$ Hz, 3H), 6,81 (dt, $J = 8,7, 3,9$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,14-3,81 (m, 4H), 3,71 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,67-3,55 (m, 2H), 2,22-1,90 (m, 3H), 1,70-1,50 (m, 1H), 1,34-1,22 (m, 3H)

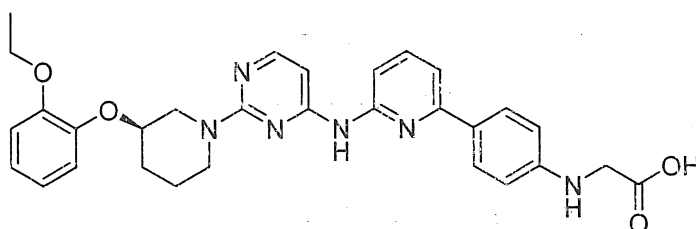
Ví dụ 74: (*R*)-(4-(6-(((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (58mg, 0,17mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 3 và etyl (4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)glyxinat (47mg, 0,17mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 100. (Hiệu suất 2 bước: 21%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,58 (q, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (q, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,18 (q, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 13,7, 5,5$ Hz, 1H), 3,93-3,76 (m, 5H), 3,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,69-3,51 (m, 1H), 2,19-1,95 (m, 4H), 1,63 (dd, $J = 9,5, 6,5$ Hz, 1H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

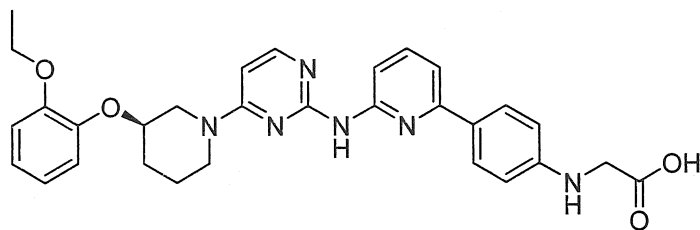
Ví dụ 75: (R)-(4-(6-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (R)-4-clo-2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin (58mg, 0,17mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 5 và etyl (4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)glyxinat (47mg, 0,17mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 100. (Hiệu suất 2 bước: 18%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 7,98-7,85 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,53 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,92-6,80 (m, 3H), 6,80-6,68 (m, 2H), 6,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,41 (q, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,06-3,98 (1H), 3,97-3,84 (4H), 3,83 (s, 2H), 3,79 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 2,12-1,84 (m, 4H), 1,67-1,51 (m, 1H), 1,26 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

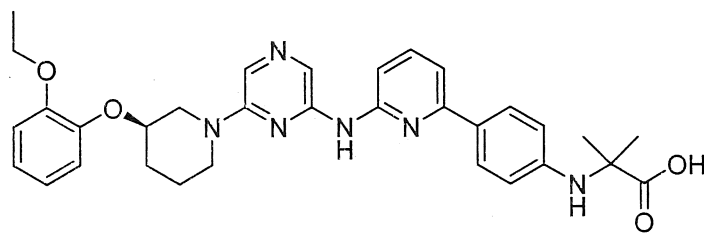
Ví dụ 76: (R)-(4-(6-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin (58mg, 0,17mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 6 và etyl 4-(6-aminopyridin-2-yl)phenylglyxinat (47mg, 0,17mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 100. (Hiệu suất 2 bước: 11%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 7,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 3H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,92-6,73 (m, 3H), 6,74-6,56 (2H), 6,39 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,30-3,98 (m, 1H), 3,97-3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,50 (dd, $J = 11,4, 6,9$ Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,59 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 1,29-1,18 (m, 3H)

Ví dụ 77: axit (*R*)-2-((4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)amino)-2-metylpropanoic

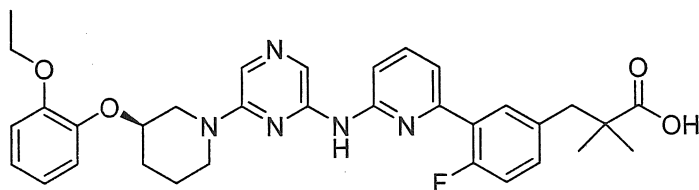


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,15g, 0,45mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-((4-(6-aminopyridin-2-yl)phenyl)amino)-2-metylpropanoat (146mg, 0,49mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 98. (Hiệu suất 2 bước: 74%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,29 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,52-7,39 (2H), 7,24-7,12 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 6,84-6,72 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,38 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H),

4,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,02-3,79 (m, 3H), 3,68 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,05 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,88 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,52 (d, $J = 4,1$ Hz, 7H), 1,34-1,23 (m, 3H), 1,19-1,15 (m, 3H)

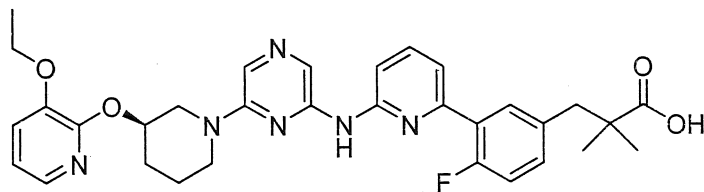
Ví dụ 78: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (73mg, 0,22mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoat (69mg, 0,20mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 89. (Hiệu suất 2 bước: 81%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,48 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38-7,24 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,93-6,86 (m, 2H), 6,86-6,74 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,00-3,78 (m, 3H), 3,72 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,64 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 1,61 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H), 1,18 (s, 6H)

Ví dụ 79: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoic

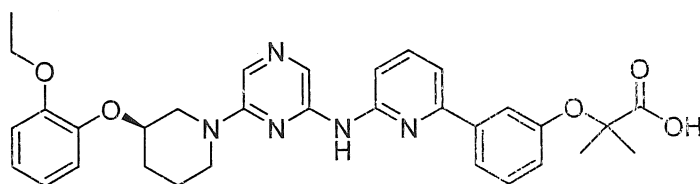


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-

yl)pyrazin (73mg, 0,22mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 3 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoat (69mg, 0,20mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 89. (Hiệu suất 2 bước: 98%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,35 (s, 1H), 7,83-7,68 (2H), 7,65 (s, 1H), 7,59-7,44 (1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 11,2, 8,5$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,78-6,62 (1H), 5,15 (s, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,69 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,15-1,99 (m, 3H), 1,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,25-1,15 (m, 9H)

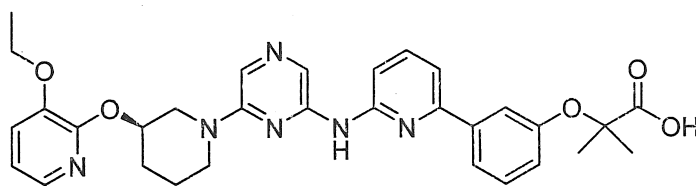
Ví dụ 80: axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (111mg, 0,333mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (100mg, 0,333mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 88. (Hiệu suất 2 bước: 61%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM- D) δ 9,42 (s, 1H), 7,99 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44-7,28 (m, 2H), 7,09-6,93 (m, 3H), 6,89 (qd, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 4,07 (dd, $J = 13,3, 3,7$ Hz, 1H), 4,04-3,88 (m, 2H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,58 (dd, $J = 13,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,48-3,30 (m, 1H), 2,25-2,08 (1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,72-1,48 (m, 7H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

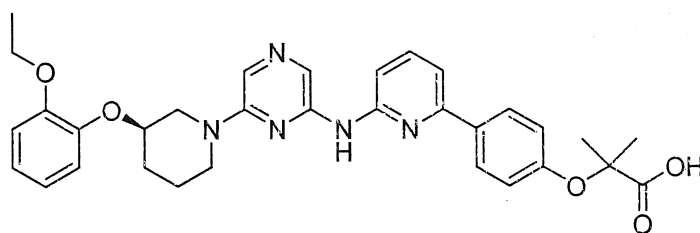
Ví dụ 81: axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (111mg, 0,333mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và etyl 2-(3-(6-aminopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (100mg, 0,333mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 88. (Hiệu suất 2 bước: 76%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 9,36 (s, 1H), 7,99 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 7,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,23 (q, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,72 (q, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,59 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 2,16 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,73-1,55 (m, 7H), 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Ví dụ 82: axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic

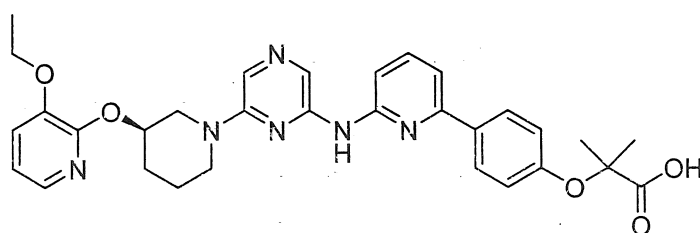


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (111mg, 0,333mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-(4-(6-aminopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (100mg, 0,333mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 97. (Hiệu suất 2 bước: 69%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,07 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz,

2H), 7,67 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,62-7,48 (1H), 7,13 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,09-7,01 (2H), 7,01-6,96 (1H), 6,93 (td, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 6,89-6,74 (m, 2H), 4,42-4,24 (m, 1H), 4,14 (dd, $J = 12,8, 3,2$ Hz, 1H), 4,07-3,89 (m, 2H), 3,89-3,69 (m, 1H), 3,52 (dd, $J = 12,8, 7,8$ Hz, 1H), 3,44-3,27 (m, 1H), 2,26-2,09 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,64 (t, $J = 16,0$ Hz, 7H), 1,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

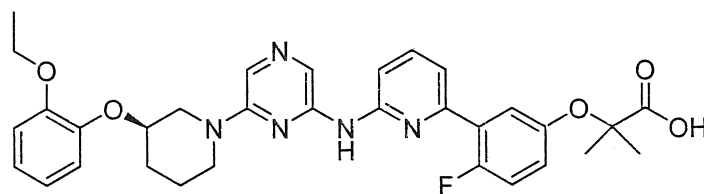
Ví dụ 83: axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (111mg, 0,333mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và etyl 2-(4-(6-aminopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (100mg, 0,333mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 97. (Hiệu suất 2 bước: 71%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,66-7,46 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,95 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,26 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 13,5, 3,0$ Hz, 1H), 3,94-3,81 (m, 3H), 3,75 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,65-3,46 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 1H), 2,11-1,89 (2H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 1,8$ Hz, 6H), 1,38-1,19 (m, 3H)

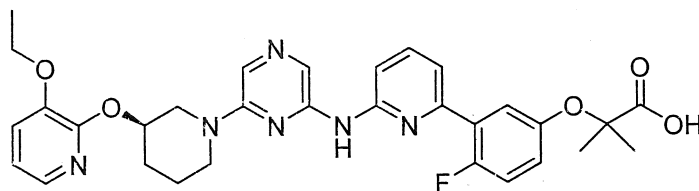
Ví dụ 84: axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenoxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (115mg, 0,35mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-(3-(6-aminopyridin-2-yl)-4-flophenoxy)-2-metylpropanoat (100mg, 0,31mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 92. (Hiệu suất 2 bước: 45%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,30 (s, 1H), 7,67-7,47 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 11,0, 9,1$ Hz, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 6,81 (q, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,01-3,82 (m, 3H), 3,76 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,72-3,56 (m, 2H), 2,14-2,00 (2H), 1,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

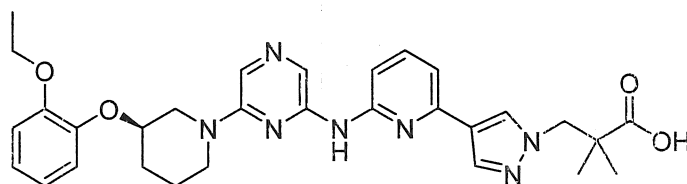
Ví dụ 85: axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenoxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (116mg, 0,35mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 3 và etyl 2-(3-(6-aminopyridin-2-yl)-4-flophenoxy)-2-metylpropanoat (100mg, 0,31mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 92. (Hiệu suất 2 bước: 42%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,66-7,47 (m, 4H), 7,30 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 2H), 7,17-6,99 (m, 2H), 6,95 (dt, $J = 9,0, 3,5$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,19 (q, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,17-3,98 (m, 2H), 3,93-3,70 (m, 4H), 3,67-3,51 (m, 1H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,64 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

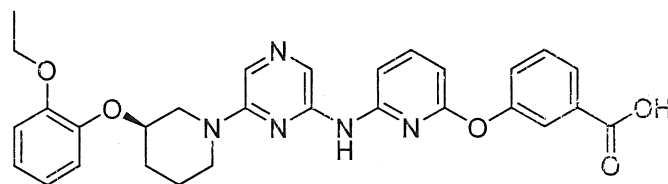
Ví dụ 86: axit (*R*)-3-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,050g, 0,15mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 3-(4-(6-aminopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-đimetylpropanoat (0,041g, 0,15mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 116. (Hiệu suất: 14%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4): δ 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 2H), 7,21-7,07 (m, 2H), 6,99-6,86 (m, 1H), 6,86-6,70 (m, 3H), 4,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,94-3,68 (m, 5H), 3,64-3,54 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 9H)

Ví dụ 87: axit (*R*)-3-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic

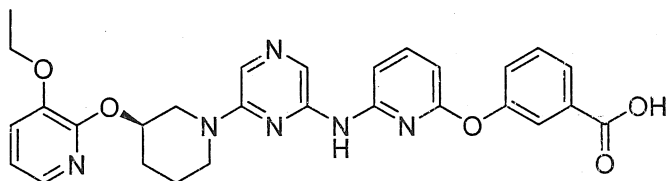


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,098g, 0,293mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 3-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)benzoat (0,065g, 0,266mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 107. (Hiệu suất 2 bước: 50%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,93-6,84

(m, 2H), 6,80 (dq, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,40 (td, $J = 6,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,98-3,76 (m, 3H), 3,71 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,66-3,52 (m, 2H), 2,14-1,97 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

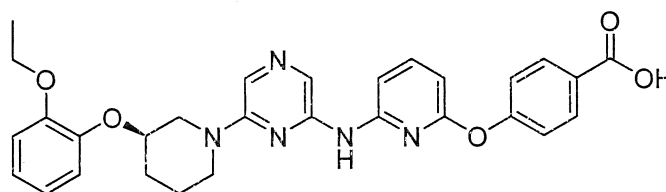
Ví dụ 88: axit (*R*)-3-(((6-(((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,098g, 0,293mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 3-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)benzoat (0,065g, 0,266mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 107. (Hiệu suất 2 bước: 21%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 7,84 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,17 (q, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,15-4,01 (1H), 3,87-3,62 (4H), 3,61-3,47 (m, 1H), 2,12-1,91 (m, 3H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Ví dụ 89: axit (*R*)-4-(((6-(((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic

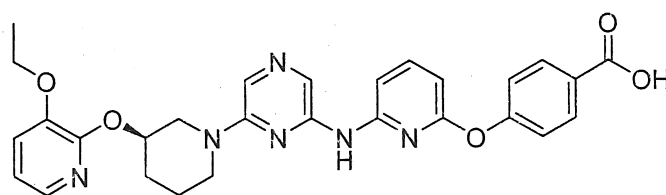


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,15g,

0,45mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 4-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)benzoat (0,1g, 0,409mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 104. (Hiệu suất 2 bước: 70%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,32-8,20 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,59 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,04-6,78 (m, 5H), 6,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,60-6,47 (m, 1H), 4,37-4,22 (m, 1H), 4,05 (dd, $J = 13,3, 3,2$ Hz, 1H), 4,01-3,83 (m, 2H), 3,72 (td, $J = 9,3, 4,1$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 13,3, 7,8$ Hz, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H), 2,01-1,81 (m, 2H), 1,57 (qd, $J = 8,8, 4,6$ Hz, 1H), 1,37-1,28 (m, 3H)

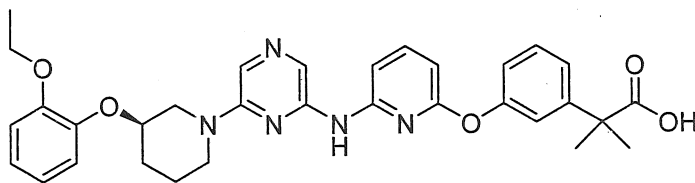
Ví dụ 90: axit (*R*)-4-(((6-((3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,151g, 0,450mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 4-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)benzoat (0,1g, 0,409mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 104. (Hiệu suất 2 bước: 71%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,19 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,44-7,26 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,83-6,68 (m, 2H), 6,55 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,96-3,82 (m, 3H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,72-3,52 (m, 2H), 2,10 (q, $J = 4,1$ Hz, 1H), 2,01 (q, $J = 5,3$ Hz, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,26-1,20 (3H)

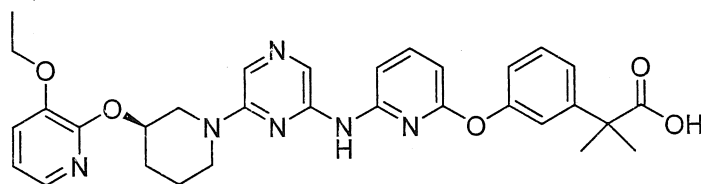
Ví dụ 91: axit (*R*)-2-(3-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-methylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (117mg, 0,349mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(3-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-metylpropanoat (100mg, 0,349mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 109. (Hiệu suất 2 bước: 47%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 7,72 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,62-7,50 (1H), 7,47 (s, 1H), 7,44-7,31 (1H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,22-7,16 (1H), 7,14 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,96-6,87 (2H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,41 (td, $J = 6,7, 3,4$ Hz, 1H), 4,02-3,80 (m, 3H), 3,71 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,63 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,18-1,99 (m, 2H), 1,91 (qd, $J = 7,9, 3,9$ Hz, 1H), 1,71-1,56 (m, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Ví dụ 92: axit (*R*)-2-(3-(((6-((3-etoxyphidin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-metylpropanoic

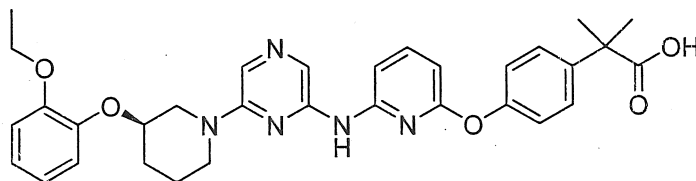


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(((3-etoxyphidin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (117mg, 0,349mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 2-(3-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-metylpropanoat (100mg, 0,349mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 109. (Hiệu suất 2 bước: 56%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 7,68 (s, 1H), 7,61 (q, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,03-6,92 (m, 1H), 6,77 (dd, $J =$

7,8, 5,0 Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,20 (q, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 13,7, 5,9$ Hz, 1H), 3,96-3,69 (m, 4H), 3,69-3,53 (m, 1H), 2,22-1,89 (3H), 1,77-1,58 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

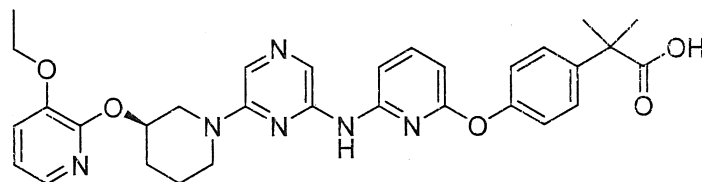
Ví dụ 93: axit (*R*)-2-(4-(((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (117mg, 0,349mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(4-(((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-metylpropanoat (100mg, 0,349mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 106. (Hiệu suất 2 bước: 58%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,07 (đt, $J = 9,5, 2,5$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,87-6,74 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,51-4,33 (m, 1H), 4,05-3,81 (m, 3H), 3,73 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,68-3,54 (2H), 2,22-1,98 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,73-1,53 (7H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Ví dụ 94: axit (*R*)-2-(4-(((6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-metylpropanoic

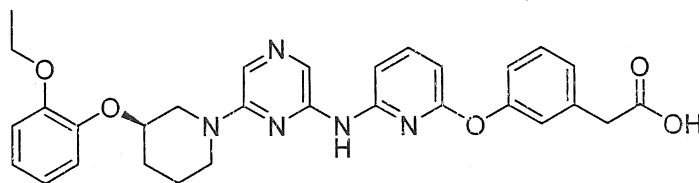


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin

(117mg, 0,349mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 2-(4-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-methylpropanoat (100mg, 0,349mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 106. (Hiệu suất 2 bước: 71%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 7,68-7,55 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13-6,98 (m, 3H), 6,76 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,29-5,12 (m, 1H), 4,04 (dd, $J = 13,7, 5,9$ Hz, 1H), 3,96-3,67 (m, 4H), 3,67-3,50 (m, 1H), 2,20-1,89 (m, 3H), 1,73-1,59 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 6H), 1,20 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

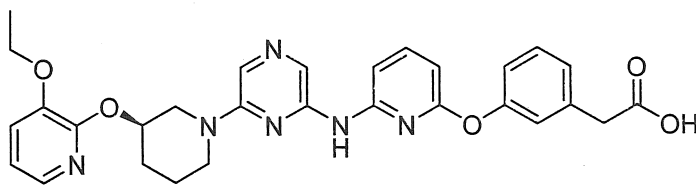
Ví dụ 95: axit (*R*)-2-(3-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (90,0mg, 0,271mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(3-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetat (70,0mg, 0,271mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 108. (Hiệu suất 2 bước: 27%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM- D) δ 8,04 (s, 1H), 7,66-7,46 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08-6,90 (m, 4H), 6,90-6,76 (m, 2H), 6,69-6,45 (m, 2H), 4,30 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,06-3,84 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,42 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,04-1,81 (m, 2H), 1,58 (qd, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 1H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

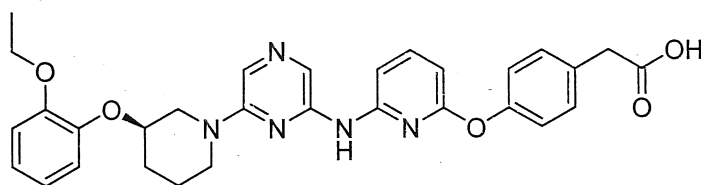
Ví dụ 96: axit (*R*)-2-(3-(((6-((3-((3-etoxyphidin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (91,0mg, 0,271mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 2-(3-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetat (70,0mg, 0,271mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 108. (Hiệu suất 2 bước: 13%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 7,69 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40-7,28 (1H), 7,23-6,94 (m, 5H), 6,77 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,28-5,11 (m, 1H), 4,04 (dd, $J = 13,7, 5,9$ Hz, 1H), 3,93-3,68 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,63-3,50 (m, 1H), 2,14-1,91 (m, 3H), 1,73-1,54 (m, 1H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Ví dụ 97: axit (*R*)-2-(4-(((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetic

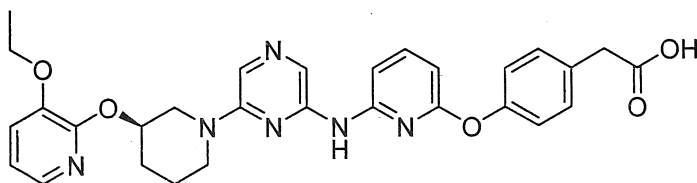


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (90,0mg, 0,271mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(4-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetat (70,0mg, 0,271mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 105. (Hiệu suất 2 bước: 17%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,57 (s, 1H), 7,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,10 (dt, $J = 9,3, 2,3$ Hz, 2H), 7,08-6,98 (m, 1H), 6,94 (td, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 2H), 6,90-6,81 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,30 (td, $J = 7,5, 3,7$ Hz, 1H), 4,07-3,88 (m,

3H), 3,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,69 (dd, $J = 8,5, 4,8$ Hz, 1H), 3,59-3,45 (m, 1H), 3,44-3,26 (m, 1H), 2,21-2,05 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 1H), 1,58 (tt, $J = 13,0, 4,4$ Hz, 1H), 1,34 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

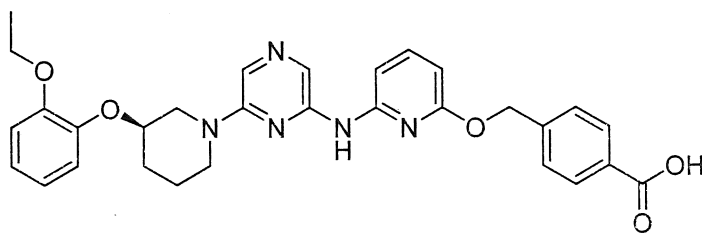
Ví dụ 98: axit (*R*)-2-(4-(((6-(((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (91,0mg, 0,271mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và metyl 2-(4-((6-aminopyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetat (70,0mg, 0,271mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 105. (Hiệu suất 2 bước: 25%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,70 (td, $J = 3,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,52 (td, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,09 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 2H), 6,94 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,78 (ddd, $J = 7,7, 4,9, 1,0$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 7,8, 2,3$ Hz, 1H), 5,25-5,09 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 4H), 3,75-3,61 (m, 1H), 3,59-3,36 (1H), 2,23-2,06 (m, 1H), 2,06-1,87 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 1H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

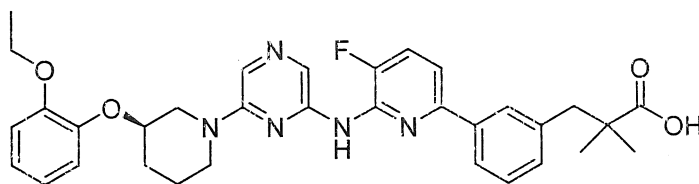
Ví dụ 99: axit (*R*)-4-(((6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)metyl)benzoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,095g, 0,285mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 4-(((6-aminopyridin-2-yl)oxy)methyl)benzoat (0,067g, 0,259mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 110. (Hiệu suất 2 bước: 21%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,54 (dd, $J = 17,8, 8,2$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,40-6,31 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,48-4,29 (m, 1H), 3,96-3,75 (m, 3H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,60 (dd, $J = 19,4, 4,8$ Hz, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

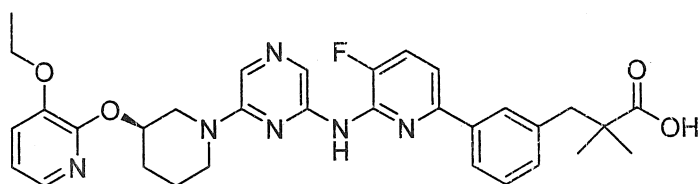
Ví dụ 100: axit (*R*)-3-(3-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-amin (44mg, 0,14mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 2 và *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (51mg, 0,14mmol) đã được tổng hợp trong bước 1 của Ví dụ điều chế 85. (Hiệu suất 2 bước: 12%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 10,5, 8,7$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,5, 3,0$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,97 (q, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,91-6,74 (m, 3H), 4,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,15-4,01 (m, 1H), 3,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,85 (tdd, $J = 16,8, 6,9, 2,7$ Hz, 2H), 3,75 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,61-3,47 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,13-1,90 (m, 3H), 1,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 1,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,20-1,09 (6H)

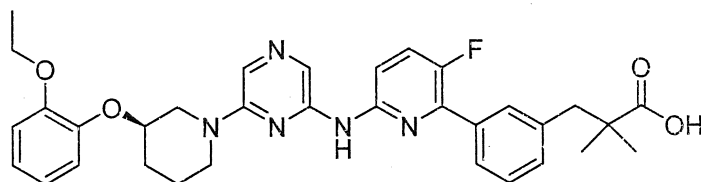
Ví dụ 101: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (45mg, 0,13mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 3 và *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (46mg, 0,13mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 85. (Hiệu suất 2 bước: 24%)

¹H-NMR (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,71-7,58 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 10,5, 8,2$ Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,16 (q, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 14,0, 5,3$ Hz, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,63-3,47 (m, 1H), 2,94 (dd, $J = 15,6, 13,3$ Hz, 2H), 2,16-1,89 (m, 4H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H)

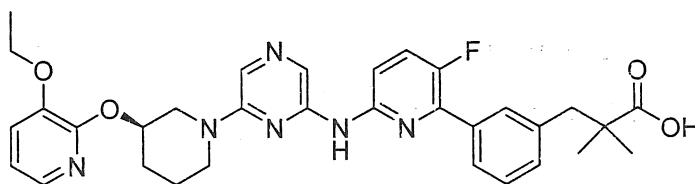
Ví dụ 102: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-amin (43mg, 0,14mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 2 và *tert*-butyl 3-(3-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (50mg, 0,14mmol) đã được tổng hợp trong bước 1 của Ví dụ điều chế 87. (Hiệu suất 2 bước: 55%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,40 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 10,5, 8,7$ Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,33-7,17 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,90-6,73 (m, 3H), 4,51 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,93-3,80 (2H), 3,76 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,49 (td, $J = 8,9, 4,1$ Hz, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,13-1,99 (m, 3H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 4H), 1,19 (s, 6H)

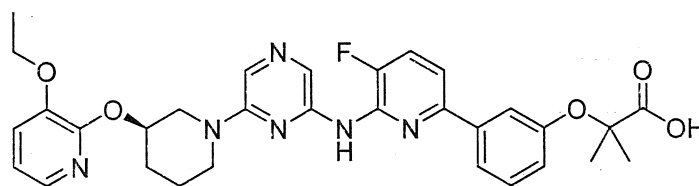
Ví dụ 103: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxy pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (113mg, 0,34mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 3 và *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (68mg, 0,23mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 87. (Hiệu suất 2 bước: 54%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,24 (s, 1H), 7,90-7,73 (m, 2H), 7,59 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,26 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,28-5,12 (m, 1H), 4,16-3,98 (m, 2H), 3,95-3,69 (m, 4H), 3,69-3,51 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,96 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 1,72-1,55 (m, 1H), 1,25-1,16 (m, 9H)

Ví dụ 104: axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic



Bước 1: (*R*)-6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-amin

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ điều chế 19 (Bước 3, Bước 4) bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (5g, 14,93mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 3. (Hiệu suất 2 bước: 90%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D) δ 7,72 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,27-5,09 (m, 1H), 4,03-3,77 (m, 4H), 3,77-3,66 (1H), 3,66-3,52 (1H), 2,20-1,89 (m, 4H), 1,74-1,56 (m, 1H), 1,39-1,27 (m, 3H)

Bước 2: (*R*)-*N*-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-amin

(*R*)-6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-amin (2,91g, 9,23mmol) đã được tổng hợp trong bước 1 và 2,6-điclo-3-flopyridin (1,84g, 11,07mmol), tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (507mg, 0,55mmol), 4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetyl xantin (481mg, 0,83mmol) và xesi cacbonat (7,52g, 23,07mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan và được khuấy dưới sự hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat và nước muối, và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và tiếp đó được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (hexan:etyl axetat). (Hiệu suất: 39%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,84 (s, 1H), 7,90-7,78 (1H), 7,73 (q, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84-6,71 (m, 2H), 5,28-5,12 (m, 1H), 4,04-3,81 (m, 4H), 3,77 (qd, $J = 6,8, 3,4$ Hz, 1H), 3,63-3,44 (m, 1H), 2,16 (td, $J = 8,8, 4,6$ Hz, 1H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,67 (td, $J = 8,3, 4,1$ Hz, 1H), 1,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

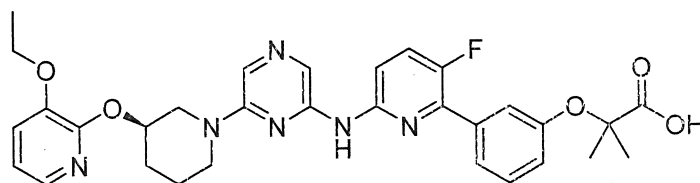
Bước 3: axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl) amino)-5-flopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic

(*R*)-*N*-(6-clo-3-flopyridin-2-yl)-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-amin (157mg, 0,35mmol) đã được tổng hợp trong bước 2 và etyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di oxaborolan-2-yl)phenoxy)propanoat (142mg, 0,423mmol) đã được tổng hợp trong bước 2 của Ví dụ điều chế 88 được hòa tan trong 1,4-di oxan, và kali phosphat ba lần (225mg, 1,059mmol) được bổ sung vào. Sau khi loại bỏ oxy đã hòa tan ra khỏi hỗn hợp phản ứng, nó được lọc bằng nito và luồng không khí bên ngoài vào được chặn. Paladi axetat (4,75mg, 0,021mmol) được bổ sung vào, được tiếp sau bởi việc nối thiết bị làm nguội hồi lưu vào và được gia nhiệt trong 14 giờ ở 140°C. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được lọc qua Xelit và được cô đặc dưới áp suất giảm, và hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột (hexan:etyl axetat) để tổng hợp hợp chất mong muốn. (Hiệu suất: 12%)

Hợp chất este đã thu được (27mg, 0,04mmol) được hòa tan trong THF:metanol:nước = 1:1:1, và lithi hydroxit (10mg, 0,44mmol) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nó được pha loãng bằng nước, được trung hoà bằng dung dịch axit clohydric 1N, được chiết bằng etyl axetat, và dung môi hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hợp chất nêu ở đề mục đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:metanol). (Hiệu suất: 36%)

¹H-NMR (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,85 (s, 1H), 7,72-7,54 (m, 4H), 7,48 (dd, J = 10,5, 8,7 Hz, 1H), 7,38-7,23 (m, 2H), 7,04-6,94 (1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 13,7, 5,5 Hz, 1H), 3,92-3,63 (m, 4H), 3,57 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,97 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,16 (t, J = 6,9 Hz, 3H)

Ví dụ 105: axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic



Bước 1: (*R*)-*N*-(6-clo-5-flopyridin-2-yl)-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ 104 bằng cách sử dụng (*R*)-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-amin (2,91g, 9,23mmol) đã được tổng hợp trong bước 1 của Ví dụ 104 và 2,6-điclo-3-flopyridin (1,84g, 11,07mmol). (Hiệu suất: 8%)

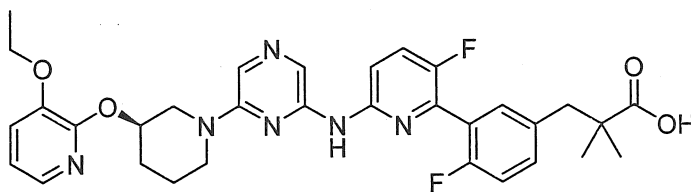
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 7,69 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66-7,61 (1H), 7,59 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,34-7,19 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 21,5$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,33-5,15 (1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 4,01-3,83 (m, 2H), 3,83-3,65 (m, 2H), 3,61-3,41 (m, 1H), 2,16 (td, $J = 8,6, 4,4$ Hz, 1H), 2,11-1,95 (m, 4H), 1,81-1,59 (m, 1H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Bước 2: axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cách tương tự như ở Bước 3 của Ví dụ 104 bằng cách sử dụng (*R*)-*N*-(6-clo-5-flopyridin-2-yl)-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-amin (170mg, 0,38mmol) đã được tổng hợp trong bước 1 và etyl 2-metyl-2-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)propanoat (153mg, 0,46mmol) đã được tổng hợp trong bước 2 của Ví dụ điều chế 88. (Hiệu suất 2 bước: 4%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D4) δ 8,08 (s, 1H), 7,68-7,45 (m, 5H), 7,44-7,25 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 6,78-6,63 (1H), 5,20 (s, 1H), 4,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,91-3,68 (m, 4H), 3,68-3,49 (1H), 2,17-2,02 (3H), 1,97 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 1,67-1,61 (1H), 1,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 6H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

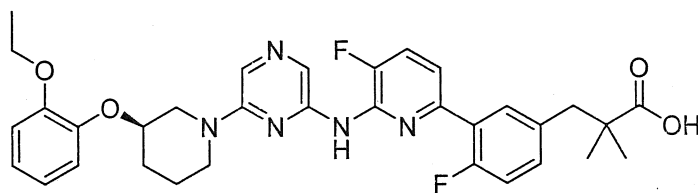
Ví dụ 106: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyphoridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (46mg, 0,14mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 3 và *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-3-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoat (45mg, 0,12mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 114. (Hiệu suất 2 bước: 57%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,96 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 10,7, 8,5$ Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 1H), 7,27-7,12 (m, 1H), 7,07 (dd, $J = 11,4, 8,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,15 (q, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,25-4,12 (1H), 3,92-3,62 (4H), 3,62-3,46 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,15-1,89 (m, 4H), 1,69-1,52 (1H), 1,20-1,17 (m, 6H), 1,15 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Ví dụ 107: axit (*R*)-3-(3-(6-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoic

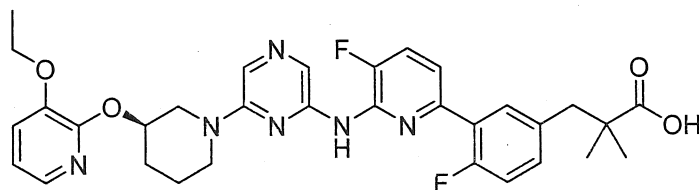


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (132mg, 0,40mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-5-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoat (130mg, 0,36mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 115. (Hiệu suất 2 bước: 37%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,15 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,32-7,19 (m, 1H), 7,08 (dd, $J = 10,1, 8,2$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,92-6,85 (2H), 6,84-6,72 (m, 1H), 4,49-4,33

(m, 1H), 4,00-3,80 (m, 3H), 3,73 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,63 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,61 (dd, $J = 9,6, 3,2$ Hz, 1H), 1,35-1,23 (3H), 1,18 (s, 6H)

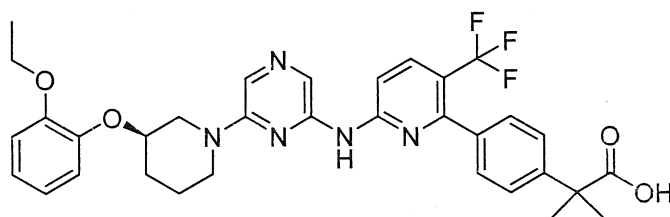
Ví dụ 108: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (132mg, 0,40mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 3 và *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-5-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-đimetylpropanoat (130mg, 0,36mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 115. (Hiệu suất 2 bước: 41%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,30 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 2H), 7,50 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,38-7,21 (2H), 7,11 (dd, $J = 10,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,25 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 14,2, 5,0$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,89-3,66 (3H), 3,66-3,47 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,17-2,00 (m, 3H), 1,72-1,56 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 9H)

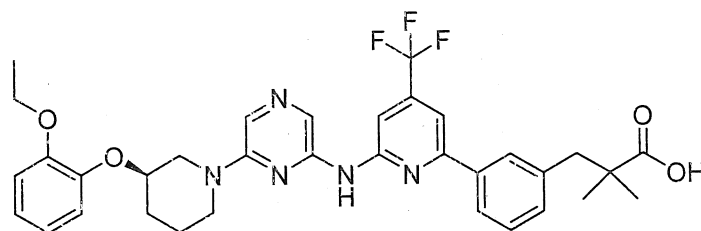
Ví dụ 109: axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,2g, 0,598mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(4-(6-amino-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-methylpropanoat (0,184g, 0,544mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 75. (Hiệu suất 2 bước: 40%)

¹H-NMR (CLOROFOM-D) δ 9,19 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06-6,82 (m, 4H), 4,38-4,23 (m, 1H), 4,23-4,09 (m, 1H), 4,09-3,87 (2H), 3,81 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 13,1, 7,6$ Hz, 1H), 3,50-3,31 (m, 1H), 2,17 (d, $J = 28,7$ Hz, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,64 (td, $J = 9,0, 4,5$ Hz, 6H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

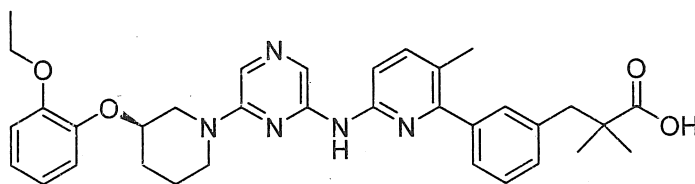
Ví dụ 110: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (110mg, 0,330mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-4-(triflometyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (130mg, 0,330mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 84. (Hiệu suất 2 bước: 80%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D) δ 9,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79-7,62 (m, 2H), 7,55-7,43 (1H), 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02-6,82 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 4,42-4,26 (m, 1H), 4,09-3,85 (m, 3H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,66 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,53-3,34 (1H), 3,09-2,97 (2H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,96-1,84 (1H), 1,61 (qd, $J = 8,7, 4,5$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 6H)

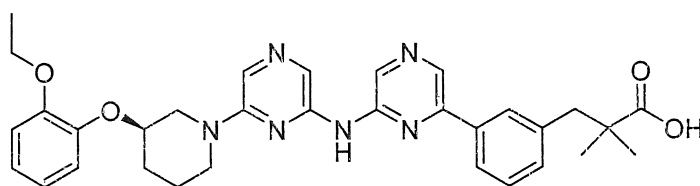
Ví dụ 111: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-metylpyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (26mg, 0,08mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(3-(6-amino-3-metylpyridin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (24mg, 0,07mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 91. (Hiệu suất 2 bước: 44%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,07 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45-7,26 (m, 6H), 7,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 6,85-6,72 (m, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 4,02-3,80 (m, 3H), 3,76-3,53 (m, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,24 (d, $J = 9,1$ Hz, 3H), 2,16-1,96 (m, 4H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 1H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,18 (s, 6H)

Ví dụ 112: axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic

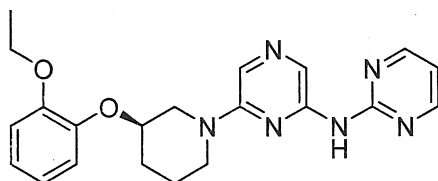


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (99,0mg, 0,296mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(3-(6-aminopyrazin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (97,0mg, 0,296mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 82. (Hiệu suất 2 bước: 88%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM- D) δ 9,37 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89-7,78 (1H), 7,74 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz,

1H), 7,22 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,06-6,76 (m, 5H), 4,36 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,95 (ddd, $J = 30,9, 16,2, 7,5$ Hz, 3H), 3,84-3,61 (2H), 3,62-3,42 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,21-1,85 (m, 3H), 1,61 (dd, $J = 21,5, 8,2$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,26 (s, 6H)

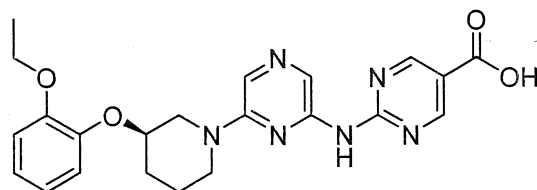
Ví dụ 113: (*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)pyrimidin-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,10g, 0,30mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và 2-aminopyrimidin (0,03g, 0,33mmol). (Hiệu suất: 72%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D): δ 8,93 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,05-6,99 (1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,79 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,27 (td, $J = 8,1, 3,9$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 13,1, 3,4$ Hz, 1H), 4,07-3,93 (m, 2H), 3,85 (td, $J = 8,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,53-3,38 (m, 1H), 3,36-3,21 (m, 1H), 2,15 (dd, $J = 11,3, 3,4$ Hz, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,61 (td, $J = 9,3, 4,3$ Hz, 1H), 1,44-1,32 (m, 3H)

Ví dụ 114: axit (*R*)-2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-5-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,15g,

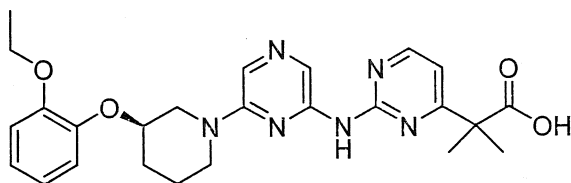
0,45mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-aminopyrimidin-5-carboxylat (0,076g, 0,49mmol). (Hiệu suất: 54%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D): δ 9,03 (s, 2H), 8,98-8,88 (1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,97 (q, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,91-6,78 (m, 2H), 4,42-4,22 (m, 1H), 4,19-4,06 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,93 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 3,81 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,13 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,91 (q, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,62 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,38 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H)

Hợp chất nêu ở đề mục đã được tạo ra thông qua phản ứng thủy phân của hợp chất este đã thu được (0,11g, 0,24mmol) theo cách tương tự như ở Ví dụ 1. (Hiệu suất: 75%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-D₆): δ 13,39-12,85 (1H), 10,16 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 17,7$ Hz, 2H), 8,61 (s, 1H), 7,98-7,78 (1H), 7,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,80 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,99-3,80 (m, 2H), 3,72 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,47 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,69 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,59-1,41 (m, 1H), 1,33-1,04 (m, 3H)

Ví dụ 115: axit (*R*)-2-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)pyrimidin-4-yl)-2-metylpropanoic

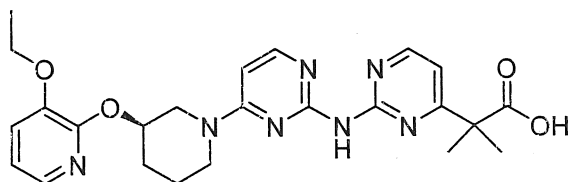


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (1,62g, 4,85mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-(2-aminopyrimidin-4-yl)-2-metylpropanoat (1,02g, 4,85mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 20. (Hiệu suất 2 bước: 17%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,94-6,87 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,94 (m,

2H), 3,79 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,25 (t, 3H)

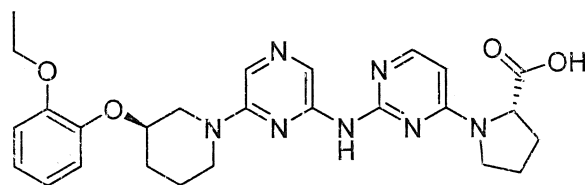
Ví dụ 116: axit (*R*)-2-(2-((4-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,15g, 0,49mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 3 và etyl 2-(2-aminopyrimidin-4-yl)-2-metylpropanoat (94mg, 0,49mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 20. (Hiệu suất 2 bước: 54%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,99-6,80 (m, 2H), 6,30 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,04-3,75 (m, 3H), 3,55 (dd, $J = 12,6, 7,5$ Hz, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,77 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Ví dụ 117: (2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-L-prolin



Bước 1: Metyl (2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)- L-Prolinat

Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,172g,

0,514mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl (2-aminopyrimidin-4-yl)-L-prolinat (0,120g, 0,540mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 37. (Hiệu suất: 72%)

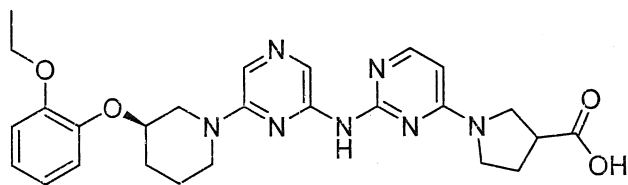
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 9,24-8,69 (1H), 8,07 (s, 1H), 8,02-7,79 (1H), 7,73 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,11-6,66 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 12,2, 7,0$ Hz, 1H), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 3H), 3,65-3,49 (1H), 3,35 (d, $J = 28,4$ Hz, 2H), 3,21 (s, 1H), 2,34-2,21 (1H), 2,16 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,03-1,98 (1H), 1,91 (s, 1H), 1,90-1,72 (1H), 1,61 (s, 1H), 1,42-1,30 (m, 3H)

Bước 2: (2-((6-((R)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-L-prolin

Methyl (2-((6-((R)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-L-prolinat (0,191g, 0,368mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong metanol (1,8ml) và THF (1,8ml), và tiếp đó dung dịch nước natri hydroxit 6N (0,306ml, 1,838mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Hợp chất nêu ở đề mục đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 47%)

m/z (M+H) $^+$ theo tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_4$: 506, thực tế là 506

Ví dụ 118: axit 1-(2-((6-((R)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-carboxylic

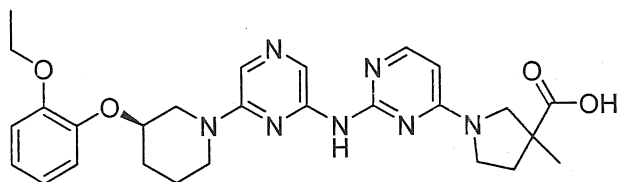


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (R)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,140g, 0,446mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-carboxylat (0,104g, 0,468mmol) đã được điều

chế trong Ví dụ điều chế 39. (Hiệu suất: 53%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,94 (s, 1H), 8,90-8,36 (1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,00-6,94 (1H), 6,89 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,89 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,18 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 4,12-3,94 (m, 3H), 3,87 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,84-3,70 (1H), 3,69-3,51 (1H), 3,51-3,40 (1H), 3,36 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,30-3,11 (1H), 2,58-2,37 (1H), 2,27 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,97 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

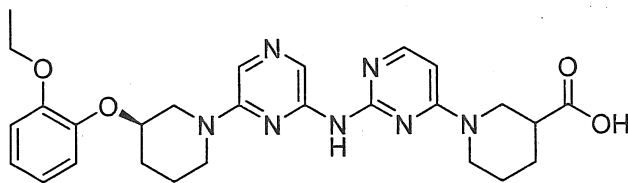
Ví dụ 119: axit 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-metylpyrrolidin-3-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,226g, 0,677mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-metylpyrrolidin-3-carboxylat (0,168g, 0,711mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 48. (Hiệu suất: 23%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,94 (s, 1H), 8,28-7,95 (1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,02-6,82 (4H), 5,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,19-4,07 (m, 1H), 3,99 (qd, $J = 6,9, 3,3$ Hz, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,78-3,50 (2H), 3,49-3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,22-3,04 (1H), 2,68-2,53 (1H), 2,10 (s, 1H), 1,92 (t, $J = 15,1$ Hz, 3H), 1,57 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

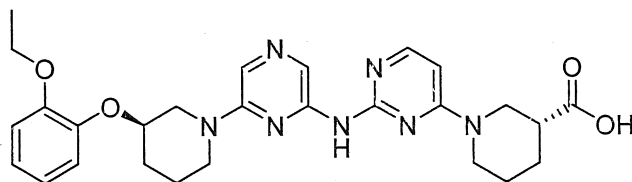
Ví dụ 120: axit 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 46 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,145g, 0,436mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylat (0,120g, 0,479mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 43. (Hiệu suất: 31%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,74 (s, 1H), 7,90-7,55 (m, 2H), 7,02-6,78 (m, 4H), 6,20-6,00 (1H), 4,28-4,06 (m, 2H), 4,06-3,87 (m, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,55-3,19 (m, 3H), 3,15 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,04 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,62-1,39 (m, 2H), 1,34 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,29-1,11 (m, 1H)

Ví dụ 121: axit (*R*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylic



Bước 1: Etyl (*R*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin -4-yl)piperidin-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,061g, 0,182mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl (*R*)-1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylat (0,050g, 0,200mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 30. (Hiệu suất: 42%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 8,83 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,08-6,99 (1H), 6,99-6,93 (1H), 6,93-6,82 (m, 2H), 6,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,34-4,22 (m, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H), 4,07-3,94 (m, 2H),

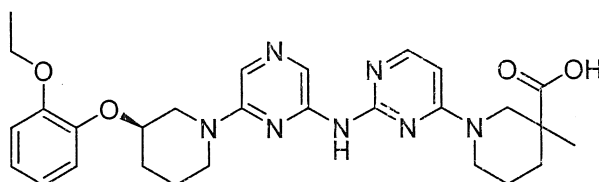
3,87 (dt, $J = 12,9, 4,6$ Hz, 1H), 3,46-3,32 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,16 (dd, $J = 12,8, 4,6$ Hz, 1H), 2,08 (td, $J = 8,7, 4,3$ Hz, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,91-1,73 (m, 3H), 1,69-1,48 (m, 2H), 1,47-1,33 (m, 3H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Bước 2: axit (*R*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylic

Etyl (*R*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylat (0,042g, 0,077mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong etanol (0,4ml) và THF (0,4ml), và tiếp đó dung dịch nước natri hydroxit 7N (0,110ml, 0,767mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Hợp chất nêu ở đề mục đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 37%)

m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₂₇H₃₄N₇O₄: 520, thực tế là 520

Ví dụ 122: axit 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-metylpiperidin-3-carboxylic



Bước 1: Etyl 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-metylpiperidin-3-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,111g, 0,331mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl)-3-metylpiperidin-3-carboxylat (0,092g, 0,348mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 40. (Hiệu suất: 63%)

¹H-NMR (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,88 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,84-7,72 (1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02-6,96 (1H), 6,96-

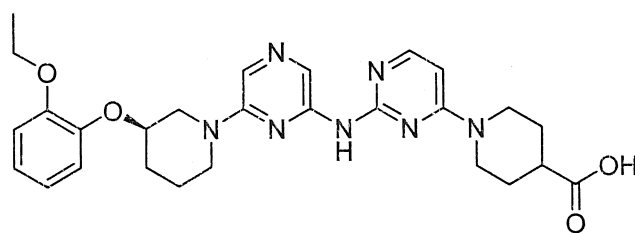
6,87 (m, 2H), 6,30-6,14 (1H), 4,48-4,25 (2H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 4,08-3,96 (2H), 3,96-3,79 (1H), 3,52-3,34 (1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,15-2,99 (m, 1H), 2,45-2,23 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,93-1,82 (1H), 1,82-1,60 (m, 3H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,43 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Bước 2: axit 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-metylpiperidin-3-carboxylic

Etyl 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-metylpiperidin-3-carboxylat (0,117g, 0,208mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong etanol (1ml) và THF (1ml), và tiếp đó dung dịch nước natri hydroxit 6N (0,174ml, 1,042mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng for 7 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Hợp chất nêu ở đề mục đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel. (Hiệu suất: 56%)

m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₂₇H₃₅N₇O₄: 520,62, thực tế là 520

Ví dụ 123: axit (*R*)-1-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxylic



Bước 1: Etyl (*R*)-1-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,242g, 0,726mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxylat (0,200g, 0,799mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 28. (Hiệu suất: 73%)

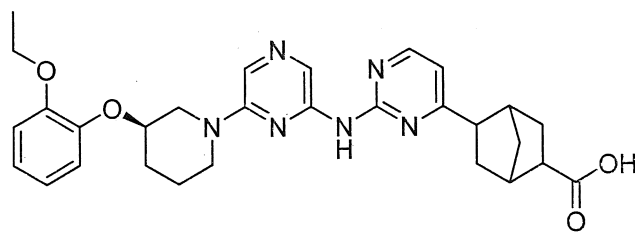
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 8,83 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,81-7,70 (1H), 7,16 (s, 1H), 7,13-7,02 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,96-6,85 (m, 2H), 6,13 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,38-4,25 (m, 3H), 4,24-4,10 (m, 4H), 3,97-3,82 (m, 1H), 3,41 (dd, $J = 13,0, 8,1$ Hz, 1H), 3,36-3,23 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 3H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,29 (td, $J = 7,2, 4,0$ Hz, 3H)

Bước 2: axit (*R*)-1-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Bước 2 của Ví dụ 122 bằng cách sử dụng ethyl 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperidin-3-carboxylat (0,290g, 0,530mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất: 51%)

m/z ($M+H$) $^+$ theo tính toán cho $C_{28}H_{36}N_7O_4$: 534, thực tế là 534

Ví dụ 124: axit 5-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)bicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylic

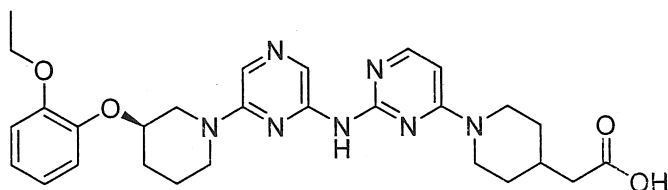


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 46 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,063g, 0,187mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)bicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,051g, 0,206mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 101. (Hiệu suất: 9%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFOM-D) δ 9,07-8,88 (m, 1H), 8,41-8,26 (m, 1H), 7,87-7,68 (m, 2H), 7,12-7,00 (1H), 6,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,79-6,64 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 1H), 4,25-4,10 (2H), 4,10-3,96 (m, 1H),

3,94-3,78 (m, 1H), 3,59-3,43 (m, 1H), 3,43-3,26 (m, 1H), 3,02-2,78 (m, 2H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,73-1,57 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 4H), 1,37-1,30 (1H)

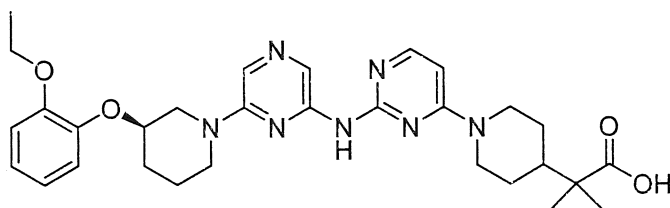
Ví dụ 125: axit (*R*)-2-(1-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,354g, 1,061mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)axetat (0,255g, 0,965mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 32. (Hiệu suất 2 bước: 39%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,77 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 7,03-6,79 (m, 4H), 6,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,54-4,06 (m, 4H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,81 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,47-3,15 (m, 2H), 3,02-2,77 (2H), 2,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,16-1,97 (2H), 1,84 (dd, *J* = 30,9, 21,3 Hz, 4H), 1,64-1,46 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,30-1,12 (2H)

Ví dụ 126: axit (*R*)-2-(1-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-2-metylpropanoic

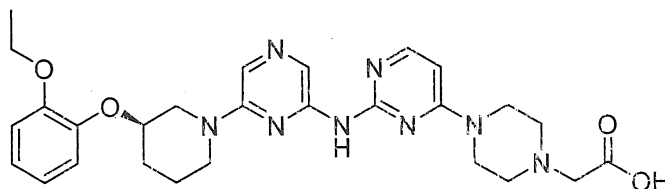


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,264g, 0,79mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(1-(2-

aminopyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-2-methylpropanoat (0,2g, 0,719mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 33. (Hiệu suất 2 bước: 20%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,68 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 3H), 6,10 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,33-4,18 (m, 1H), 4,15-3,93 (m, 4H), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,53-3,29 (m, 2H), 2,92 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,09 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 2,00-1,71 (m, 5H), 1,57 (td, $J = 8,9, 4,9$ Hz, 1H), 1,39-1,34 (m, 5H), 1,20-1,14 (6H)

Ví dụ 127: axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)axetic



Bước 1: Etyl (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,021g, 0,063mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)axetat (0,0175g, 0,066mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 35. (Hiệu suất: 93%)

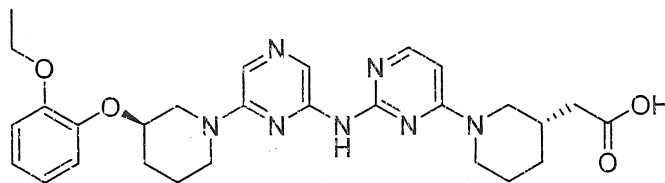
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,73 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,09-6,83 (m, 4H), 6,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,53-4,11 (m, 4H), 4,11-3,94 (m, 2H), 3,94-3,80 (m, 1H), 3,71 (d, $J = 11,0$ Hz, 4H), 3,51-3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,66 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,06-1,84 (m, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,69-1,50 (m, 1H), 1,50-1,33 (m, 3H), 1,27 (q, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Bước 2: axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)axetic

Etyl (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)axetat (0,033g, 0,059mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong etanol (0,3ml) và THF (0,3ml), và tiếp đó dung dịch nước natri hydroxit 6N (0,049ml, 0,293mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, nó được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Hợp chất nêu ở đề mục đã thu được bằng cách tinh chế bằng TLC điều chế. (Hiệu suất: 3%)

m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₂₇H₃₅N₈O₄: 535, thực tế là 535

Ví dụ 128: axit 2-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)axetic



Bước 1: Benzyl 2-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)axetat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,056g, 0,166mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và benzyl (*S*)-2-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)axetat (0,057g, 0,175mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 41. (Hiệu suất: 74%)

¹H- NMR (500MHz, CLOROFORM-D) δ 8,85 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,79-7,70 (1H), 7,51-7,31 (m, 6H), 7,14-6,82 (4H), 6,12-5,96 (1H), 5,24-5,06 (2H), 4,45-4,24 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,10-3,94 (m, 2H), 3,89 (td, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 3,46-3,34 (1H), 3,34-3,20 (m, 1H), 3,14-3,01 (1H), 2,87 (dd, J = 13,1, 10,1 Hz, 1H), 2,52-2,31 (2H), 2,23-2,08 (m, 2H), 2,02-1,82 (m, 3H), 1,76 (dt, J = 13,4, 3,9 Hz, 1H), 1,71-1,52 (m, 2H), 1,42 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,39-1,30 (m, 1H)

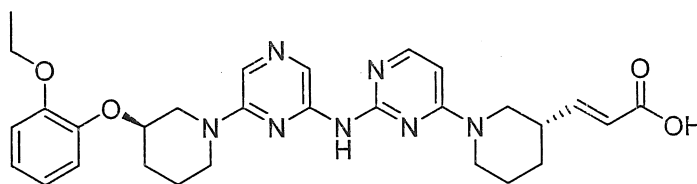
Bước 2: axit 2-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-

yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)acetic

Benzyl 2-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)axetat (0,077g, 0,123mmol) đã thu được trong bước 1 được hòa tan trong metanol (0,6ml), và tiếp đó Pd/C (0,008g, 0,075mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ bằng cách sử dụng bóng hydro. Sau khi lọc qua đệm Xelit và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, hợp chất mong muốn nêu ở đề mục đã thu được bằng cách tinh chế bằng TLC điều chế. (Hiệu suất: 22%)

m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₂₈H₃₆N₇O₄: 534, thực tế là 534

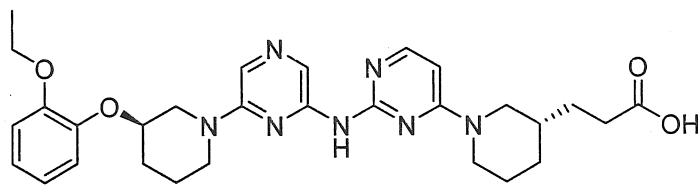
Ví dụ 129: axit (*E*)-3-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)acrylic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 46 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,167g, 0,500mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl (*S,E*)-3-(1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)acrylat (0,145g, 0,525mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 42. (Hiệu suất: 37%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,77 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,06-6,77 (m, 5H), 6,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,05-5,92 (1H), 4,65-4,39 (1H), 4,31-4,21 (m, 1H), 4,22-4,08 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 3H), 3,84 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,50-3,26 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,21-2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,64-1,41 (m, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)

Ví dụ 130: axit 3-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)propanoic



Bước 1: Ethyl 3-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)propanoat

Etyl (*E*)-3-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)acrylat (0,120g, 0,209mmol), hợp chất trung gian este đã điều chế trong Ví dụ 129 được hòa tan trong etanol (1ml) và tiếp đó Pd/C (0,012g, 0,113mmol) được bổ sung vào và phản ứng khử được thực hiện bằng cách sử dụng bóng hydro. Sau khi lọc qua đệm Xelit, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn. (Hiệu suất: 80%)

¹H- NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,81 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,24-7,03 (m, 1H), 7,03-6,89 (m, 2H), 6,89-6,78 (m, 2H), 6,12-5,98 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 2H), 4,17 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,92-3,76 (m, 1H), 3,35 (dd, $J = 13,0, 8,0$ Hz, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 3,03-2,84 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 2H), 2,13 (dd, $J = 12,3, 4,6$ Hz, 1H), 1,98-1,78 (m, 3H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,68-1,41 (m, 5H), 1,41-1,31 (m, 3H), 1,31-1,09 (m, 4H)

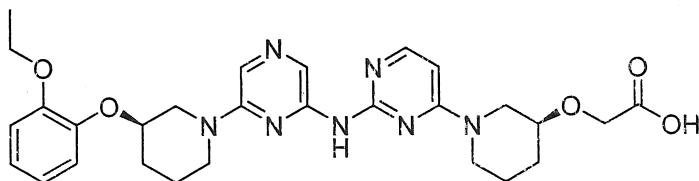
Bước 2: axit 3-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)propanoic

Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo phương pháp thủy phân như ở Ví dụ 46 bằng cách sử dụng ethyl 3-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-ethoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)propanoat (0,096g, 0,167mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất: 49%)

¹H-NMR (CLOROFORM-D) δ 8,79 (s, 1H), 7,88 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,06-6,97 (1H), 6,95 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,91-6,80 (2H), 6,15-6,02 (1H), 4,62 (s, 1H), 4,34-4,20 (m, 1H), 4,13 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,07-3,92 (3H), 3,92-3,76 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,44 (dd, $J = 13,1, 7,9$ Hz, 1H), 3,34 (dd, J

= 12,8, 9,8 Hz, 1H), 2,92 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,56 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,49 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,11 (s, 1H), 2,01-1,80 (3H), 1,76 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,72-1,43 (m, 5H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,32-1,17 (m, 1H)

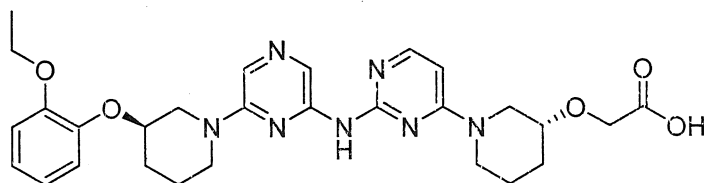
Ví dụ 131: axit 2-(((*S*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 19 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,275g, 0,825mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl (*S*)-2-((1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)axetat (0,267g, 0,866mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 44. (Hiệu suất: 31%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 8,97-8,80 (m, 1H), 7,94 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,85-7,56 (m, 2H), 7,10-6,75 (m, 4H), 6,15-6,01 (m, 1H), 5,24-4,77 (m, 1H), 4,45-4,27 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,16-3,86 (m, 4H), 3,80-3,51 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,43-3,31 (1H), 3,30-3,10 (m, 1H), 3,10-2,89 (m, 1H), 2,22-1,96 (m, 3H), 1,95-1,76 (2H), 1,65-1,41 (m, 3H), 1,40-1,29 (m, 3H)

Ví dụ 132: axit 2-(((*R*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)axetic

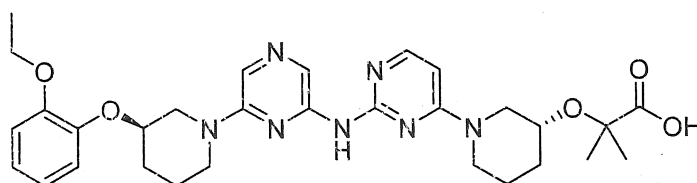


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 19 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,235g, 0,704mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl (*R*)-2-

((1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)axetat (0,228g, 0,739mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 46. (Hiệu suất: 75%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,71-8,49 (1H), 7,74 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 7,03-6,80 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 4,41-4,18 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,04-3,89 (m, 3H), 3,74 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,64-3,38 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 2,06 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,02-1,81 (m, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,64-1,41 (m, 2H), 1,35 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

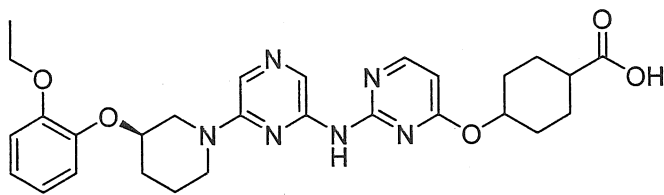
Ví dụ 133: axit 2-(((*R*)-1-(2-(((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 19 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,077g, 0,232mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl (*R*)-2-(((1-(2-aminopyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)-2-metylpropanoat (0,082g, 0,244mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 47. (Hiệu suất: 19%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,79 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,03-6,88 (m, 2H), 6,85 (dd, $J = 7,1, 2,5$ Hz, 2H), 6,22 (d, $J = 46,7$ Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,24 (q, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,10 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,83 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,45 (dd, $J = 12,6, 8,0$ Hz, 1H), 3,32 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,10 (s, 1H), 2,02-1,99 (0H), 1,94 (dd, $J = 9,6, 3,7$ Hz, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 3H), 1,43 (d, $J = 12,8$ Hz, 6H), 1,39-1,30 (m, 4H)

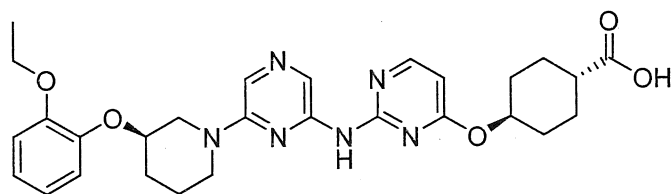
Ví dụ 134: axit (*R*)-4-(2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 46 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,172g, 0,514mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat (0,150g, 0,565mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 117. (Hiệu suất: 38%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,79 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,15 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,57-7,38 (m, 1H), 7,04-6,81 (m, 4H), 6,23 (dd, $J = 9,8, 5,7$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 70,0$ Hz, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 4,19-4,06 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 2H), 3,90-3,72 (m, 1H), 3,60-3,24 (m, 2H), 2,59-2,24 (m, 2H), 2,15 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,10-1,93 (m, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,78 (t, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,68-1,46 (3H), 1,38 (td, $J = 7,1, 5,0$ Hz, 3H)

Ví dụ 135: axit (1*R*,4*r*)-4-((2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylic



Bước 1: Metyl (1*R*,4*r*)-4-((2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat

Sản phẩm mong muốn được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,080g, 0,239mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl (1*R*,4*r*)-4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat (0,066g, 0,263mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 50. (Hiệu suất: 49%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,80 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 5,9$ Hz,

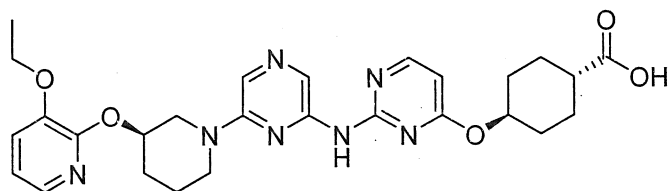
1H), 7,77 (s, 1H), 7,07-6,83 (m, 4H), 6,20 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,26 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,08-3,91 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 10,1$ Hz, 3H), 3,43 (dd, $J = 13,3, 8,2$ Hz, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,24 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H), 2,19-2,04 (m, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,92-1,79 (1H), 1,64 (dd, $J = 32,7, 13,0$ Hz, 4H), 1,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H)

Bước 2: axit 2-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo phương pháp thủy phân như ở Ví dụ 46 bằng cách sử dụng methyl (1*R*,4*r*)-4-((2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat (0,064g, 0,117mmol) đã thu được trong bước 1. (Hiệu suất: 19%)

m/z (M+H)⁺ theo tính toán cho C₂₈H₃₅N₆O₅: 535, thực tế là 535

Ví dụ 136: axit (1*R*,4*r*)-4-((2-((6-((*R*)-3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylic

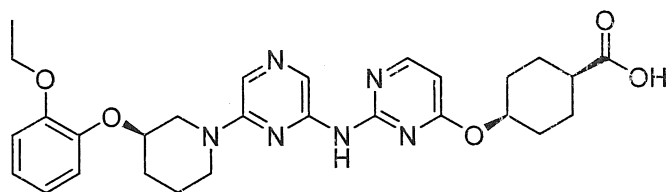


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 46 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,080g, 0,239mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và methyl (1*R*,4*r*)-4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat (0,066g, 0,263mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 50. (Hiệu suất: 16%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,77 (s, 1H), 8,17-8,09 (1H), 7,73 (t, $J = 2,5$ Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,25-5,06 (2H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,97-3,84 (m, 2H), 3,80 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,73 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,47 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,41-2,24 (m, 4H), 2,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,04-1,89 (2H), 1,84-1,72 (3H), 1,51

(q, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

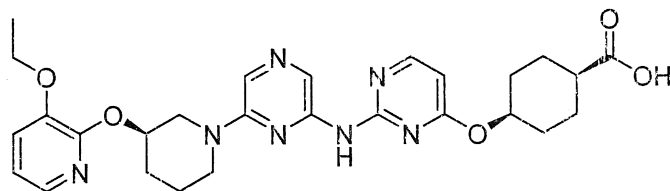
Ví dụ 137: axit (1*S*,4*s*)-4-((2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 46 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,184g, 0,551mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl (1*S*,4*s*)-4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat (0,180g, 0,716mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 51. (Hiệu suất: 62%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 6,95-6,77 (m, 3H), 6,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,28 (q, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,13-3,99 (m, 1H), 3,98-3,82 (m, 2H), 3,71 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,45 (q, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,35 (s, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,89-1,60 (m, 9H), 1,58-1,40 (m, 1H), 1,20 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

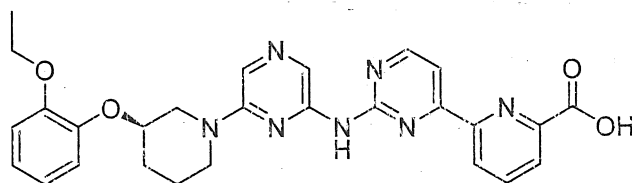
Ví dụ 138: axit (1*S*,4*s*)-4-((2-((6-((*R*)-3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 46 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,137g, 0,410mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và methyl (1*S*,4*s*)-4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)xyclohexan-1-carboxylat (0,134g, 0,533mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 51. (Hiệu suất: 62%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86-7,75 (1H), 7,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,13-5,00 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 13,5, 3,0 Hz, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,78 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 13,3, 7,8 Hz, 1H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,06 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,88-1,59 (m, 9H), 1,53 (q, J = 4,1 Hz, 1H), 1,27-1,15 (m, 3H)

Ví dụ 139: axit (*R*)-6-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)picolinic



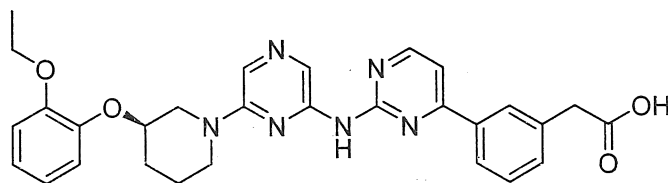
(*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (23,2mg, 0,07mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 6-(2-aminopyrimidin-4-yl)picolinat (17mg, 0,07mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 72, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (3,8mg, 4,18 μmol), 4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetylxantin (3,62mg, 6,26 μmol) và xesi cacbonat (56,7mg, 0,17mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan và được khuấy dưới sự hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat và nước muối, và được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hợp chất nêu ở đề mục đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (hexan:etyl axetat). (Hiệu suất: 21%)

Hợp chất este đã thu được (7,8mg, 0,014mmol) được hòa tan trong THF: metanol: nước = 1:1:1, và lithi hydroxit (1,0mg, 0,04mmol) được bổ sung vào, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nó được pha loãng bằng nước, được trung hoà bằng dung dịch axit clohydric 1N, được chiết bằng etyl axetat, và được làm khô trên magie sulfat, và dung môi hữu

cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Hợp chất nêu ở đề mục đã thu được bằng cách tinh chế bằng cột silicagel (etyl axetat:metanol). (Hiệu suất: 27%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,89-8,80 (1H), 8,66-8,61 (1H), 8,52-8,45 (1H), 8,24-8,20 (1H), 8,14-8,08 (1H), 8,04-7,96 (1H), 7,71-7,63 (1H), 7,06-6,96 (1H), 6,95-6,79 (4H), 4,47-4,33 (1H), 4,07-3,81 (5H), 3,80-3,51 (3H), 2,20-1,89 (3H), 1,70-1,50 (1H), 1,37-1,28 (1H), 1,28-1,23 (3H)

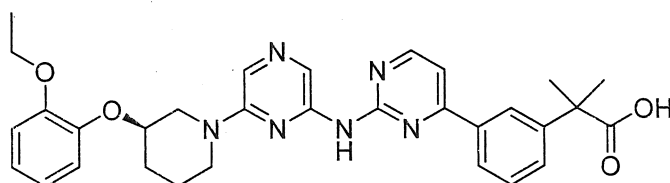
Ví dụ 140: axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,574g, 1,718mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)axetat (0,38g, 1,562mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 70. (Hiệu suất 2 bước: 8%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,87 (t, $J = 15,1$ Hz, 1H), 8,55-8,46 (m, 1H), 8,16-8,02 (m, 1H), 8,02-7,92 (m, 1H), 7,73-7,55 (m, 1H), 7,55-7,43 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,07-6,93 (m, 1H), 6,93-6,76 (m, 3H), 5,43 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,36 (td, $J = 6,4, 3,2$ Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,73 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,13-1,91 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,68-1,44 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

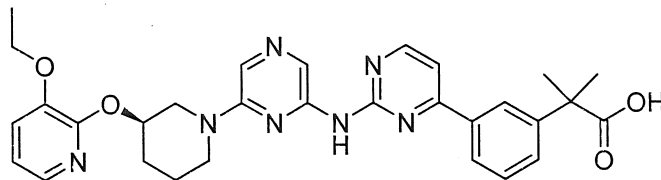
Ví dụ 141: axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 46 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,097g, 0,292mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,087g, 0,321mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 53. (Hiệu suất: 53%)

¹H-NMR (500MHz, CLOROFOM-D) δ 9,10 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,09-6,86 (m, 4H), 4,33 (td, $J = 7,9, 3,7$ Hz, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 4,10-3,96 (m, 2H), 3,84 (dt, $J = 12,9, 4,8$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 13,1, 7,9$ Hz, 1H), 3,51-3,37 (m, 1H), 2,18 (d, $J = 18,9$ Hz, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 7H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

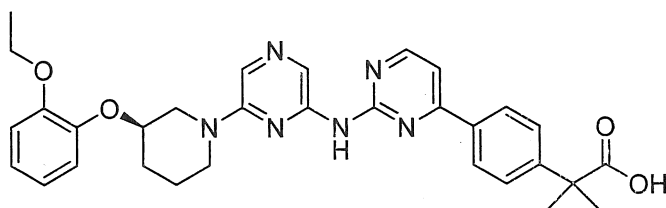
Ví dụ 142: axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,081g, 0,243mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,06g, 0,221mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 53. (Hiệu suất 2 bước: 52%)

¹H-NMR (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,97 (s, 1H), 8,51-8,42 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01-7,81 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,60-7,49 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 5,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,82-6,74 (m, 1H), 5,24-5,11 (m, 1H), 4,02 (dd, $J = 13,3, 2,7$ Hz, 1H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,83-3,67 (m, 2H), 3,49 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,27-2,09 (m, 1H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,66 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,35-1,25 (m, 3H)

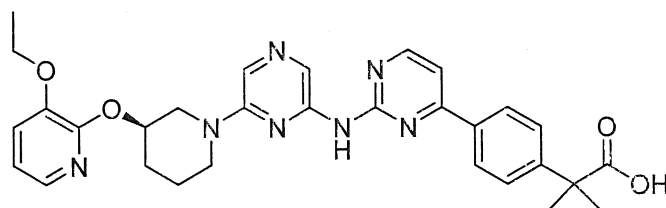
Ví dụ 143: axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,271g, 0,811mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,2g, 0,737mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 55. (Hiệu suất 2 bước: 27%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 9,12 (s, 1H), 8,48 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,95 (ddd, $J = 13,4, 7,7, 1,7$ Hz, 2H), 6,90-6,79 (m, 2H), 4,42-4,23 (m, 1H), 4,11-3,88 (m, 3H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 1H), 3,44 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,18-2,05 (1H), 2,05-1,79 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 14,6$ Hz, 6H), 1,65-1,47 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 3H)

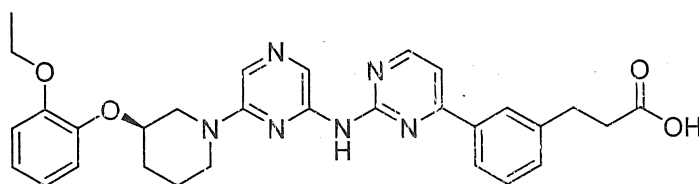
Ví dụ 144: axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,271g, 0,811mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 3 và metyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,2g, 0,737mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 55. (Hiệu suất 2 bước: 42%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 9,08 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,86-6,72 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,97 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,93-3,71 (m, 4H), 3,62-3,42 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,08-1,88 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 17,4$ Hz, 6H), 1,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,31-1,22 (m, 3H)

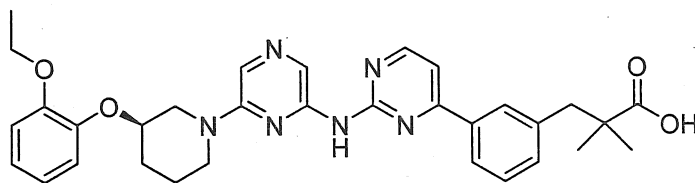
Ví dụ 145: axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 46 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,090g, 0,269mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 3-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)propanoat (0,076g, 0,295mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 57. (Hiệu suất: 37%)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CLOROFORM-D) δ 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 (q, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,92 (dd, $J = 13,9$, 7,5 Hz, 2H), 4,34 (q, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J = 13,3$, 3,5 Hz, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,85 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 13,3$, 7,8 Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,71 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,94 (m, $J = 1\text{H}$), 1,67-1,62 (1H), 1,49-1,35 (3H)

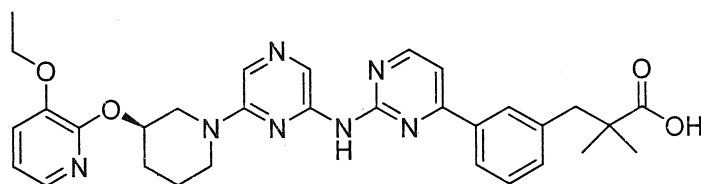
Ví dụ 146: axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (329mg, 0,985mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 3-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (281mg, 0,985mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 59. (Hiệu suất 2 bước: 27%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 9,43 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,23 (q, $J = 2,9$ Hz, 2H), 7,08-6,79 (m, 4H), 4,40-4,21 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 4,07-3,90 (m, 2H), 3,90-3,72 (1H), 3,52 (dd, $J = 12,8, 7,8$ Hz, 1H), 3,37 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,15 (q, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,04-1,79 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 1H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,24 (s, 6H)

Ví dụ 147: axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic

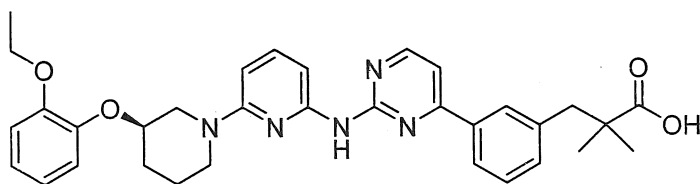


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (123mg, 0,366mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và *tert*-butyl 3-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (120mg, 0,366mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 80. (Hiệu suất 2 bước: 85%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 9,39 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82-7,64 (m, 3H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,25 (s, 2H), 6,95 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,21 (td, $J = 6,7, 3,4$ Hz,

1H), 4,06-3,69 (5H), 3,64-3,50 (m, 1H), 3,02 (dd, $J = 16,9, 13,3$ Hz, 2H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,77-1,59 (m, 1H), 1,39-1,27 (m, 3H), 1,24 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H)

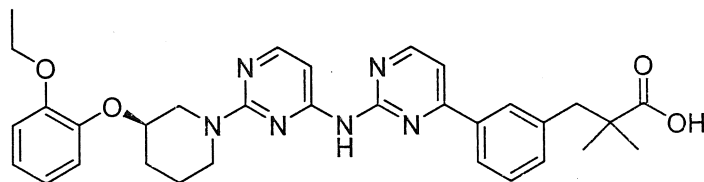
Ví dụ 148: axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyridin (122mg, 0,366mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 4 và *tert*-butyl 3-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (120mg, 0,366mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 80. (Hiệu suất 2 bước: 12%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,49 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,69-7,46 (m, 2H), 7,42-7,26 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,06-6,93 (m, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,78-6,62 (m, 3H), 6,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,91-3,63 (m, 3H), 3,54 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,00 (dd, $J = 24,5, 13,0$ Hz, 2H), 2,15-1,89 (m, 3H), 1,62 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 6H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Ví dụ 149: axit (*R*)-3-(3-(2-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic

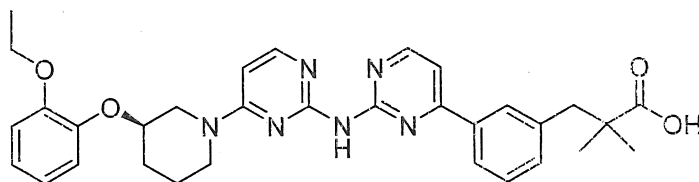


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-4-clo-2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin

(122mg, 0,366mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 5 và *tert*-butyl 3-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (120mg, 0,366mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 80. (Hiệu suất 2 bước: 74%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,68 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,13-7,95 (m, 4H), 7,65 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,55-7,33 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,94-6,79 (3H), 4,68 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,02-3,84 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,61-3,42 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,19-1,92 (m, 3H), 1,67 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,24-1,15 (6H)

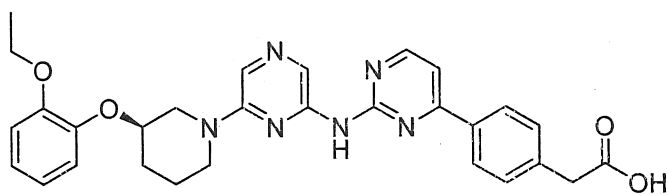
Ví dụ 150: axit (*R*)-3-(3-(2-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin (122mg, 0,366mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 6 và *tert*-butyl 3-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (120mg, 0,366mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 80. (Hiệu suất 2 bước: 70%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM-D) δ 8,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,05-6,71 (m, 5H), 6,31 (s, 1H), 4,40 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,06-3,81 (m, 3H), 3,69 (d, $J = 21,0$ Hz, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,04 (s, 5H), 1,68 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,25 (s, 6H)

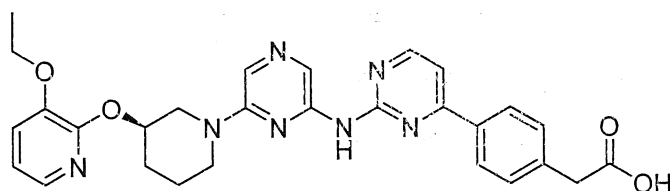
Ví dụ 151: axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,106g, 0,317mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)axetat (0,07g, 0,288mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 74. (Hiệu suất 2 bước: 4%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,86 (s, 1H), 8,54-8,46 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,51-7,43 (2H), 7,40 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,05-6,96 (1H), 6,96-6,80 (m, 3H), 4,41 (q, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,99-3,77 (m, 4H), 3,74 (dt, $J = 13,6, 3,9$ Hz, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,19-2,05 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,26 (t, 3H)

Ví dụ 152: axit (*R*)-2-(4-(2-(((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)axetic

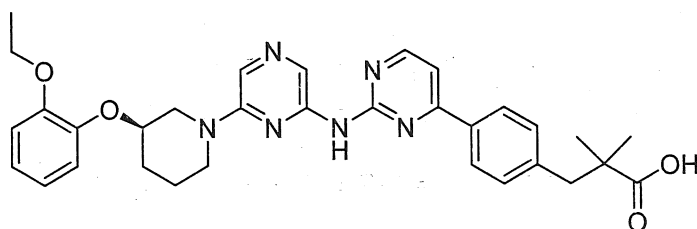


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,143g, 0,428mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 3 và metyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)axetat (0,1g, 0,389mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 74. (Hiệu suất 2 bước: 1%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFOM- D) δ 9,07 (s, 1H), 8,53-8,41 (1H), 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,85-6,75 (m, 1H), 5,20 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,79 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,56-

3,42 (m, 1H), 2,17 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

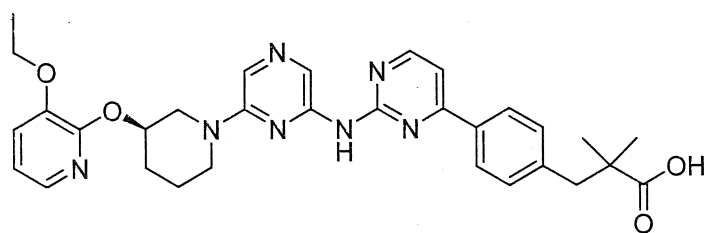
Ví dụ 153: axit (*R*)-3-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (73,9mg, 0,221mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (72,5mg, 0,221mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 81. (Hiệu suất 2 bước: 61%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 9,07 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,81-7,73 (1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,04-6,79 (m, 4H), 4,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 2H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,64 (dd, $J = 13,4, 7,3$ Hz, 1H), 3,56-3,42 (1H), 2,97 (d, $J = 15,0$ Hz, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,01 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 1,93 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,67-1,51 (m, 1H), 1,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 6H)

Ví dụ 154: axit (*R*)-3-(4-(2-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic

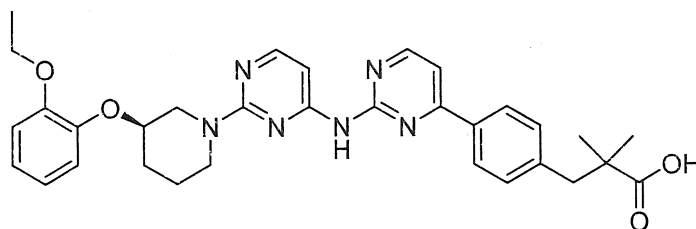


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng

cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (70,4mg, 0,210mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 3-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (60,0mg, 0,210mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 76. (Hiệu suất 2 bước: 63%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,87 (s, 1H), 8,60-8,43 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 7,49-7,26 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 5,29-5,12 (1H), 4,14 (dd, J = 13,7, 5,5 Hz, 1H), 3,97-3,69 (m, 4H), 3,64 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,03-2,94 (2H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,75-1,56 (m, 1H), 1,25-1,14 (m, 9H)

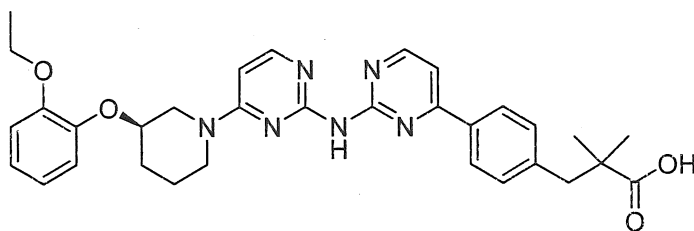
Ví dụ 155: axit (*R*)-3-(4-(2-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-4-clo-2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin (70,2mg, 0,210mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 5 và methyl 3-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (60,0mg, 0,210mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 76. (Hiệu suất 2 bước: 64%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,11-8,02 (2H), 7,70 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13-6,98 (m, 1H), 6,98-6,80 (m, 3H), 4,35 (td, J = 7,2, 3,5 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 13,3, 3,2 Hz, 1H), 4,05-3,89 (m, 3H), 3,86-3,72 (1H), 3,66 (td, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,20-2,04 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,67-1,48 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H)

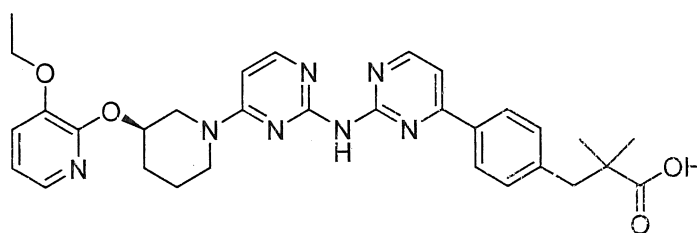
Ví dụ 156: axit (*R*)-3-(4-(2-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin (70,2mg, 0,210mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 6 và methyl 3-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (60,0mg, 0,210mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 76. (Hiệu suất 2 bước: 36%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,59 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,06-6,96 (m, 1H), 6,96-6,76 (m, 3H), 6,54 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,37-4,17 (1H), 4,06-3,86 (m, 2H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 1H), 3,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,17-1,96 (m, 3H), 1,76-1,57 (m, 1H), 1,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,15 (s, 6H)

Ví dụ 157: axit (*R*)-3-(4-(2-((4-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic

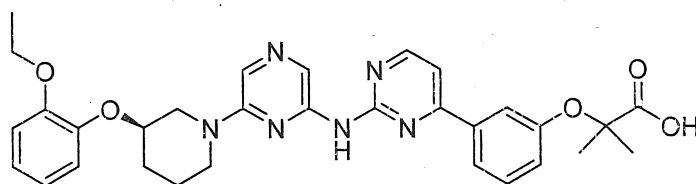


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-4-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin (70,4mg, 0,210mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 7 và methyl 3-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (60,0mg, 0,210mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 76. (Hiệu suất 2 bước: 60%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,61 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,17-8,01 (2H), 7,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H),

7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,21-7,04 (1H), 6,93-6,76 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,62-4,04 (1H), 4,02-3,74 (3H), 3,73-3,54 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,19-1,96 (m, 3H), 1,82-1,63 (m, 1H), 1,30 (q, $J = 6,9$ Hz, -1H), 1,27-1,20 (m, 3H), 1,17 (s, 6H)

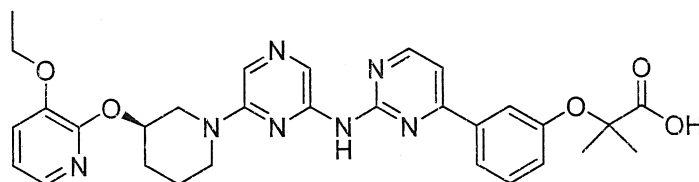
Ví dụ 158: axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,175g, 0,525mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (0,19g, 0,631mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 68. (Hiệu suất 2 bước: 62%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,85 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,76-7,55 (m, 3H), 7,40-7,26 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,87 (s, 3H), 4,74-4,49 (1H), 4,49-4,32 (1H), 3,90 (d, $J = 14,2$ Hz, 2H), 3,83-3,69 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 2,08-1,97 (2H), 1,92 (s, 1H), 1,63-1,59 (1H), 1,56 (s, 6H), 1,26 (s, 3H)

Ví dụ 159: axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic

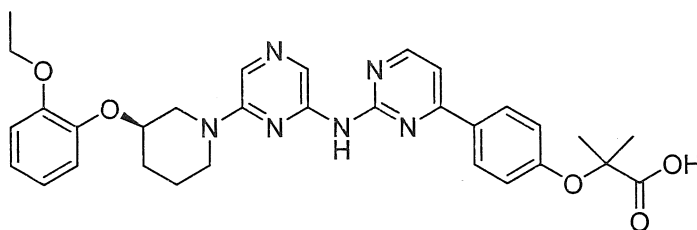


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin

(78,0mg, 0,232mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và ethyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (70,0mg, 0,232mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 68. (Hiệu suất 2 bước: 64%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFORM-D) δ 9,24 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79-7,74 (1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33-7,27 (1H), 7,16-7,07 (1H), 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,88-6,76 (1H), 5,22 (q, $J = 3,4$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,96-3,83 (m, 3H), 3,83-3,71 (m, 1H), 3,66-3,50 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,67-1,58 (6H), 1,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

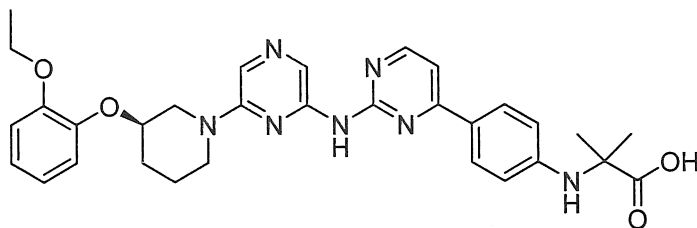
Ví dụ 160: axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,277g, 0,83mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và ethyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (0,3g, 0,996mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 69. (Hiệu suất 2 bước: 33%)

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8,89 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,89-6,68 (m, 3H), 4,33 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,95-3,77 (m, 3H), 3,64 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,59-3,49 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,94 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,61 (d, $J = 13,7$ Hz, 6H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

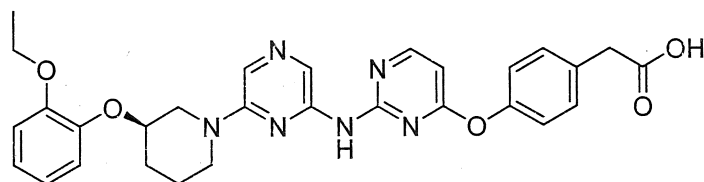
Ví dụ 161: axit (*R*)-2-((4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)amino)-2-metylpropanoic



Hợp chất mong muốn nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,15g, 0,45mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-((4-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenyl)amino)-2-metylpropanoat (45mg, 0,75mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 99. (Hiệu suất: 61%)

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 8,92 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,99-6,84 (m, 3H), 6,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,03-3,83 (m, 4H), 3,83-3,71 (1H), 3,71-3,55 (1H), 2,06 (d, $J = 24,4$ Hz, 2H), 1,99-1,88 (1H), 1,65 (s, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,37-1,28 (m, 3H)

Ví dụ 162: axit (*R*)-2-(4-((2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)axetic

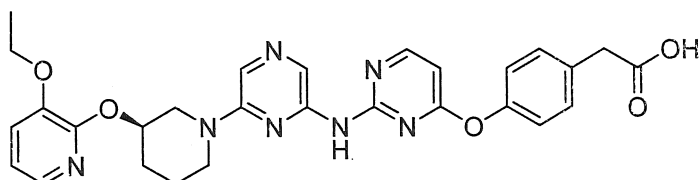


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,142g, 0,424mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)axetat (0,1g, 0,386mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 103. (Hiệu suất 2 bước: 29%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,70-7,61 (1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,42-7,37 (1H), 7,13-7,07 (2H), 6,92 (dd, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 2H), 6,89-6,79 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,33-

4,18 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,71-3,52 (2H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 1H), 1,39-1,30 (3H)

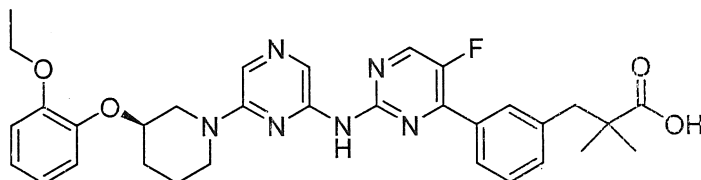
Ví dụ 163: axit (*R*)-2-(4-((2-(((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,142g, 0,424mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 2-(4-((2-aminopyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)axetat (0,1g, 0,386mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 103. (Hiệu suất 2 bước: 14%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,14 (q, J = 3,5 Hz, 1H), 3,96-3,79 (m, 5H), 3,74 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (s, 1H), 2,11 (dd, J = 15,8, 8,9 Hz, 1H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

Ví dụ 164: axit (*R*)-3-(3-(2-(((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic

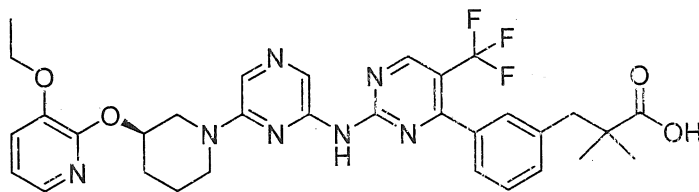


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (129mg, 0,41mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 1 và *tert*-butyl 3-(3-

(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (150mg, 0,41mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 79. (Hiệu suất 2 bước: 32%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,79 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04-6,93 (m, 1H), 6,92-6,76 (m, 3H), 4,48 (s, 1H), 3,95 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,87 (tdd, $J = 16,9, 6,9, 2,7$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,60-3,42 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,11-1,88 (m, 3H), 1,59 (s, 1H), 1,33-1,20 (m, 3H), 1,19 (s, 6H)

Ví dụ 165: axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic

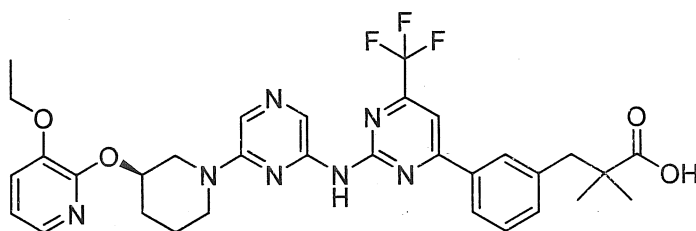


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 22 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (36mg, 0,11mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 3 và *tert*-butyl 3-(3-(2-amino-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (42mg, 0,11mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 86. (Hiệu suất 2 bước: 15%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,81 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,15 (q, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,94-3,70 (m, 5H), 3,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,16-1,88 (m, 4H), 1,69-1,54 (m, 1H), 1,21-1,10 (m, 9H)

Ví dụ 166: axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-

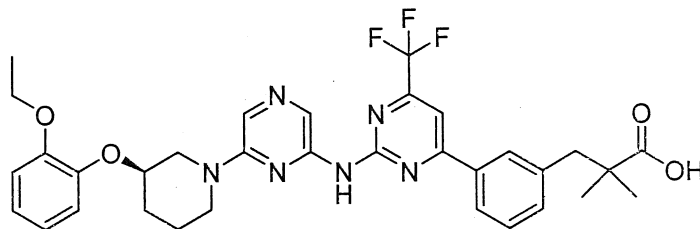
yl)pyrazin-2-yl)amino)-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyphenyl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (104mg, 0,31mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 3-(3-(2-amino-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat (100mg, 0,28mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 93. (Hiệu suất 2 bước: 65%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,81 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,00 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,17 (q, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 13,0, 4,8$ Hz, 1H), 3,96-3,68 (m, 4H), 3,60 (td, $J = 9,0, 4,1$ Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,71-1,54 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 9H)

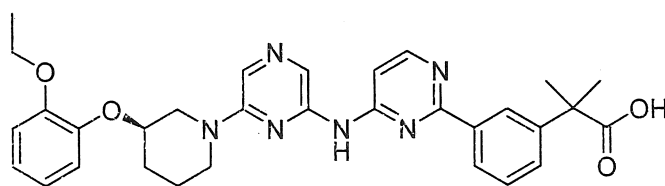
Ví dụ 167: axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (104mg, 0,31mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 3-(3-(2-amino-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat (100mg, 0,28mmol) đã được tổng hợp trong Ví dụ điều chế 93. (Hiệu suất 2 bước: 49%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,85 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,06-7,96 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49-7,31 (m, 2H), 6,99 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,93-6,77 (m, 3H), 4,42 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 3,99-3,82 (4H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,69-3,52 (1H), 2,98 (s, 2H), 2,12-2,00 (2H), 1,93 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 1,60 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,19 (s, 6H)

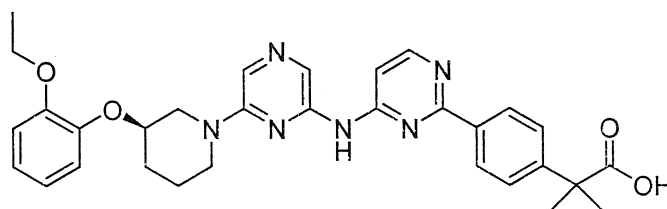
Ví dụ 168: axit (*R*)-2-(3-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,108g, 0,324mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 2-(3-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,08g, 0,295mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 111. (Hiệu suất 2 bước: 94%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,40 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,27 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,22-8,11 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,96 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 6,82-6,75 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,94-3,77 (m, 4H), 3,77-3,63 (1H), 3,56 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,10-2,00 (2H), 1,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,60-1,55 (1H), 1,24 (dd, $J = 6,2, 2,1$ Hz, 3H)

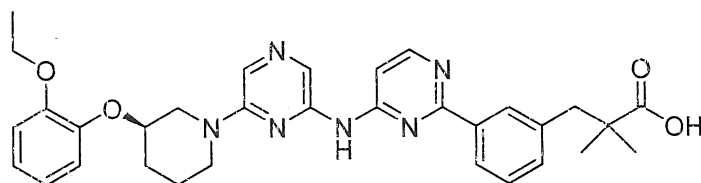
Ví dụ 169: axit (*R*)-2-(4-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 12 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (0,095g, 0,284mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(4-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2-metylpropanoat (0,07g, 0,258mmol) đã thu được trong Ví dụ điều chế 112. (Hiệu suất 2 bước: 87%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,31-8,21 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,52-7,44 (2H), 7,29 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 1H), 4,41 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,96-3,74 (4H), 3,67 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H)

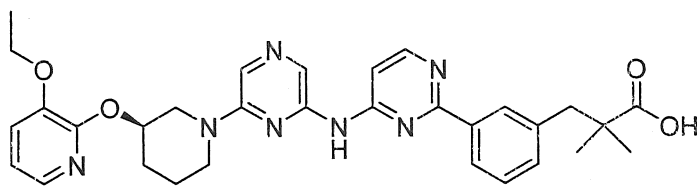
Ví dụ 170: axit (*R*)-3-(3-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (82,0mg, 0,245mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 3-(3-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (70,0mg, 0,245mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 90. (Hiệu suất 2 bước: 65%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,36 (s, 1H), 8,34-8,26 (m, 1H), 8,26-8,13 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,36-7,22 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,94-6,75 (m, 3H), 4,47 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,02-3,84 (m, 4H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,71-3,55 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,22-2,02 (m, 2H), 2,00-1,81 (m, 1H), 1,75-1,54 (m, 1H), 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,21 (s, 6H)

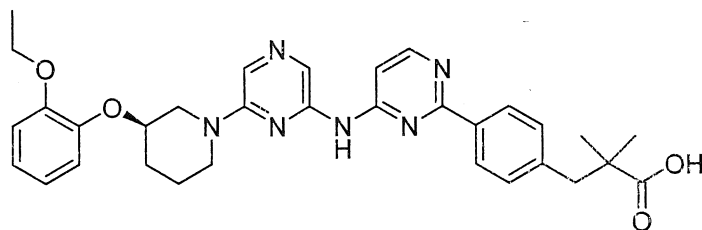
Ví dụ 171: axit (*R*)-3-(3-(4-((6-(3-((3-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyphenyl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (71,6mg, 0,214mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 3-(3-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (61,0mg, 0,214mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 90. (Hiệu suất 2 bước: 45%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 9,30 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 8,35-8,18 (m, 2H), 7,80-7,62 (m, 2H), 7,47-7,31 (1H), 7,24 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,91 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,21 (q, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,02-3,72 (m, 4H), 3,63 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,01 (dd, $J = 23,3, 13,7$ Hz, 2H), 2,22-2,07 (m, 1H), 2,02 (q, $J = 5,0$ Hz, 2H), 1,75-1,53 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 9H)

Ví dụ 172: axit (*R*)-3-(4-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoic

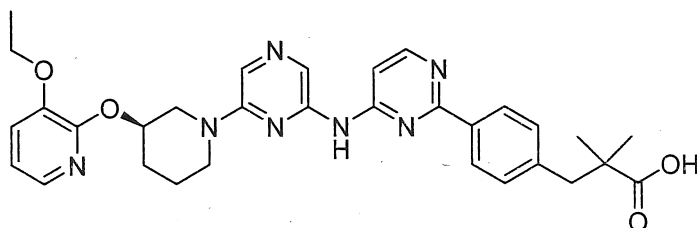


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (82,0mg, 0,245mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và methyl 3-(4-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-đimetylpropanoat (70,0mg, 0,245mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 96. (Hiệu suất 2 bước: 59%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL-D₄) δ 8,30 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,42-7,24 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,94-6,74

(m, 3H), 4,48 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,02-3,82 (m, 4H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,70-3,53 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,22-1,87 (m, 3H), 1,74-1,55 (m, 1H), 1,36-1,23 (3H), 1,20 (s, 6H)

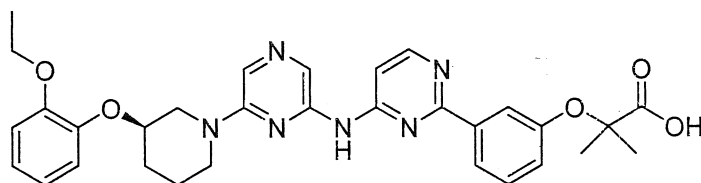
Ví dụ 173: axit (*R*)-3-(4-(4-((6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (82,0mg, 0,245mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 3-(4-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoat (70,0mg, 0,245mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 96. (Hiệu suất 2 bước: 52%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, METANOL- D_4) δ 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,28-8,22 (2H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,40-7,20 (3H), 7,02 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz, 1H), 5,26 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 13,7, 5,5$ Hz, 1H), 4,00-3,68 (m, 4H), 3,70-3,51 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,23-1,91 (m, 3H), 1,67 (dd, $J = 9,1, 3,2$ Hz, 1H), 1,23-1,12 (m, 9H)

Ví dụ 174: axit (*R*)-2-(3-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic

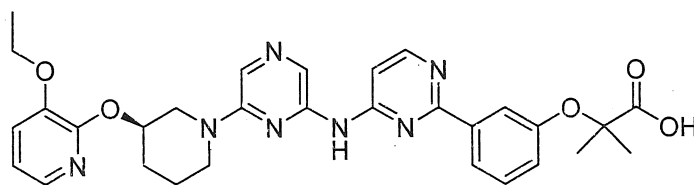


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (53,2mg,

0,159mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-(3-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (48,0mg, 0,159mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 95. (Hiệu suất 2 bước: 47%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 9,25 (s, 1H), 8,54-8,41 (1H), 8,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,45-7,34 (1H), 7,17-7,04 (1H), 7,04-6,93 (m, 3H), 6,93-6,79 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,06-3,84 (m, 3H), 3,80-3,61 (2H), 3,51 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,95 (dd, $J = 12,2, 4,3$ Hz, 1H), 1,68-1,64 (1H), 1,64 (s, 6H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

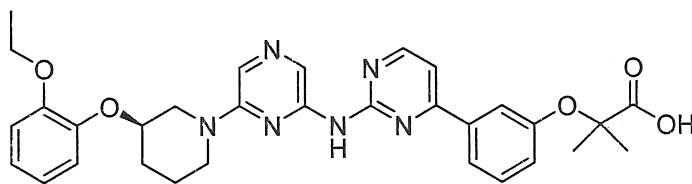
Ví dụ 175: axit (*R*)-2-(3-(4-((6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxyppyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (53,3mg, 0,159mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và etyl 2-(3-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (48,0mg, 0,159mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 95. (Hiệu suất 2 bước: 51%)

$^1\text{H-NMR}$ (CLOROFOM-D) δ 9,22 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,20-8,05 (m, 2H), 7,83-7,68 (m, 2H), 7,39 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,28-5,17 (1H), 4,05-3,77 (m, 4H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 7H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

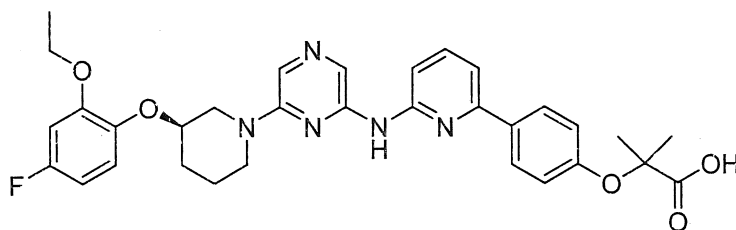
Ví dụ 176: axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (107mg, 0,322mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và etyl 2-(3-(2-aminopyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (97,0mg, 0,322mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 68. (Hiệu suất 2 bước: 62%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 9,29 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 1H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,94-6,80 (m, 2H), 4,41-4,23 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,05-3,88 (m, 2H), 3,80 (q, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,67-3,51 (1H), 3,44 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,07-1,96 (1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,68-1,53 (7H), 1,38 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Ví dụ 177: axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-(2-etoxy-4-flophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic

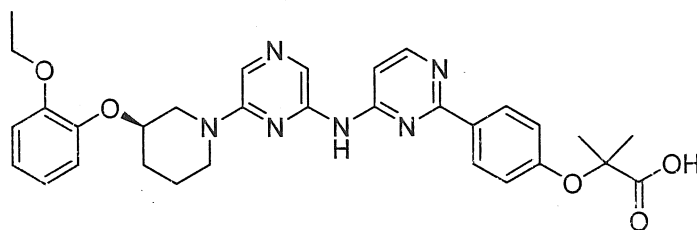


Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxy-4-flophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (94,0mg, 0,266mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 118 và etyl 2-(4-(6-aminopyridin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (80,0mg, 0,266mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 97. (Hiệu suất 2 bước: 59%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,05 (s, 1H), 7,82-7,64 (m, 4H), 7,64-7,46 (1H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,88 (t, $J = 7,1$ Hz,

1H), 6,58 (dd, $J = 10,1, 2,7$ Hz, 1H), 6,53-6,38 (1H), 4,31-4,17 (m, 1H), 4,04 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,75 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 13,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,47-3,31 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,00 (q, $J = 3,4$ Hz, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,65 (s, 6H), 1,60 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

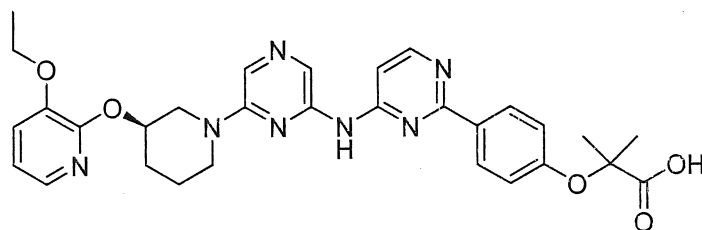
Ví dụ 178: axit (*R*)-2-(4-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin (110mg, 0,329mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 và metyl 2-(4-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoat (90mg, 0,299mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 119. (Hiệu suất 2 bước: 64%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,37 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,25-8,07 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,00-6,88 (4H), 6,88-6,77 (2H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,06-3,86 (m, 3H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,45 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,68 (s, 6H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,31 (q, $J = 7,5$ Hz, 3H)

Ví dụ 179: axit (*R*)-2-(4-(4-((6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-metylpropanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tạo ra theo cách tương tự như ở Ví dụ 1 bằng

cách sử dụng (*R*)-2-clo-6-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin (98mg, 0,292mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 3 và methyl 2-(4-(4-aminopyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoat (80mg, 0,265mmol) đã được điều chế trong Ví dụ điều chế 119. (Hiệu suất 2 bước: 66%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CLOROFORM-D) δ 8,42-8,29 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,24-7,15 (1H), 7,04-6,94 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,78-6,67 (1H), 5,22 (q, J = 3,2 Hz, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 3H), 3,68 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,00 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 30,2 Hz, 6H), 1,58 (s, 1H), 1,25 (td, J = 7,0, 5,2 Hz, 3H)

Ví dụ thử nghiệm: Xác định hoạt tính ức chế đối với hoạt tính enzym DGAT2

Hoạt tính ức chế đối với hoạt tính enzym DGAT2 được khảo sát bằng cách thực hiện dưới đây đối với các hợp chất có Công thức (1) theo sáng chế.

1. Điều chế vector biểu hiện DGAT2

Để điều chế pBacPAK9-DGAT2, mà là vector biểu hiện DGAT2, gen DGAT2 ở người đã được khuếch đại bằng phản ứng chuỗi polymeraza (PCR) được nhân bản thành các vị trí EcoR1 và Xho1 của vector pBacPAK9 (clonctech). Trình tự nucleotit của các đoạn mồi được sử dụng trong PCR là đoạn mồi xuôi 5' CTATAAATACGGATCCCGGGAATTCATGGACTACAAGGACGACGATGAC AAGCTTAAGACCCTCATAGCCGCC và đoạn mồi ngược 5' TAAGCGGCCGCCCTGCAGGCCTCGAGTCAGTTCACCTCCAGGAC. Hỗn hợp dung dịch phản ứng chứa 50ng cDNA clone (OriGene), 200 μ M dATP, dCTP, dTTP, dGTP, 200nM của mỗi đoạn mồi, 1 đơn vị Tag DNA Polymerase (Toyobo), 1x PCR chất đệm, và thể tích cuối được điều chỉnh tới 2 μ l. Các điều kiện phản ứng được thay đổi ở 95°C trong 5 phút, tiếp đó là 30 lần 94°C trong 20 giây, 60°C trong 20 giây, và 72°C trong 90 giây, được tiếp sau bởi việc phản ứng tiếp ở 72°C trong 7 phút.

2. Biểu hiện DGAT2 và điều chế protein màng

Protein DGAT2 ở người tái tổ hợp được biểu hiện trong các tế bào Sf-21, là các tế bào côn trùng, bằng cách sử dụng hệ thống biểu hiện baculovirus BacPack (Clontech). Quy trình sản xuất ngắn gọn như sau. Đầu tiên, vector biểu hiện pBacPAK9-DGAT2 được chuyển nhiễm virut BacPAK6 DNA (Bsu36I digest) vào các tế bào sf21 nhờ sử dụng Bacfectin để điều chế baculovirus biểu hiện DGAT2 tái tổ hợp. Baculovirus đã gây nhiễm các tế bào Sf-21 với 10 MOI (gây đa nhiễm), và sau 72 giờ, các tế bào đã gây nhiễm được thu gom và các protein màng được phân lập. Để tách protein màng, viên tế bào được hòa tan trong dung dịch sucroza chứa 250mM sucroza, 10mM Tris (độ pH 7,4), và 1mM axit etylendi-amin-tetraaxetic (EDTA), và tiếp đó được làm đồng nhất bằng cách sử dụng bộ đồng nhất nhân đôi, và dịch nổi bên trên được lấy ra bằng cách quay ly tâm với 600×g trong 15 phút, và quay ly tâm với 100000×g trong 1 giờ để loại bỏ dịch nổi bên trên, và viên còn lại được tạo lắng lại trong 20mM chất đệm HEPES (độ pH 7,4). Protein màng biểu hiện quá mức DGAT2 đã điều chế được tạo lắng trong 100μl và được lưu giữ ở -80°C cho tới khi sử dụng. Nồng độ protein được định lượng bằng cách sử dụng bộ dụng cụ xét nghiệm protein BCA (Thermo Scientific).

3. Xác định hiệu quả ức chế đối với hoạt tính enzym DGAT2

Phép phân tích *In vitro* DGAT2 được thực hiện nhờ sử dụng a Phospholipid Flash Plate (PerkinElmer) dựa trên nguyên tắc của SPA (Scintillation Proximity Assay). Đầu tiên, các hợp chất ức chế DGAT2 đã được pha loãng 5 lần hàng loạt từ 3nM tới 10 μM (nồng độ cuối, 1% DMSO) được trộn trong dung dịch đệm chứa 2μg DGAT2-protein màng và 20mM HEPES, 20mM MgCl₂, 1mg/mL BSA, 50μM 1,2 *sn*-oleoyl glyxerol (Sigma), được đặt trong đĩa flash 96 lỗ (FlashPlate) và được phản ứng ở 37°C trong 20 phút, và tiếp đó 1 μM dầu [14C] ole CoA (PerkinElmer, NEC651050UC) được bổ sung tới thể tích cuối là 100μL và được phản ứng tiếp ở 37°C trong 15 phút. Sau khi phản ứng enzym đã hoàn thành, 100μL isopropanol được bổ sung vào, đĩa này được đập bằng màng mỏng, và đĩa này được lắc từ từ trong máy lắc đĩa. Ngay tiếp theo, tín hiệu xạ hình khuếch đại (cpm) trong Topcounter (Packard) được xác định để đo mức độ sản

xuất triaxyl glycerol (TG) đã gắn nhãn [14C] là một sản phẩm phản ứng. Trị số đo được khi hợp chất này không được xử lý được sử dụng làm đối chứng dương, và trị số đo được của nhóm được xử lý bằng hợp chất này được tính toán dưới dạng % tương đối để xác định hiệu quả ức chế của hợp chất này trong quá trình sản xuất TG. Giá trị IC_{50} , là nồng độ của hợp mà nó ức chế quá trình sản xuất ở mức 50%, được xác định bằng cách xử lý giá trị đáp ứng theo nồng độ hợp chất bằng đường cong hồi quy phi tuyến tính nhờ sử dụng PRISM (Graphpad Inc.).

Kết quả xác định hoạt tính ức chế đối với tác động enzym DGAT2 của hợp chất có Công thức (1), các trị số IC_{50} cụ thể của các hợp chất riêng rẽ được thể hiện trong Bảng 1 ở dưới.

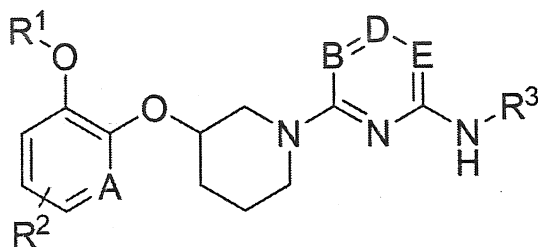
Bảng 1

Ví dụ	IC_{50} (μM)	Ví dụ	IC_{50} (μM)	Ví dụ	IC_{50} (μM)	Ví dụ	IC_{50} (μM)
1	6,2	46	1,8	91	0,34	136	0,3
2	6,5	47	>10	92	0,3	137	0,15
3	6,3	48	1,8	93	0,17	138	0,78
4	>10	49	>10	94	0,23	139	>10
5	13,0	50	7,2	95	0,083	140	0,15
6	10,0	51	1,9	96	0,087	141	1,6
7	8,8	52	0,73	97	0,9	142	0,38
8	0,55	53	0,51	98	0,49	143	0,2
9	2,3	54	0,91	99	0,57	144	0,23
10	0,25	55	0,86	100	0,43	145	1,7
11	0,059	56	0,13	101	0,19	146	0,39
12	3,4	57	0,33	102	0,14	147	0,15
13	0,96	58	0,31	103	0,3	148	3,1
14	3,1	59	3,7	104	0,17	149	5
15	7,3	60	0,22	105	0,5	150	1,2
16	>10	61	0,091	106	0,49	151	0,17
17	1,3	62	0,17	107	0,26	152	0,81

18	1,1	63	0,071	108	0,35	153	0,16
19	1,7	64	0,13	109	1,5	154	0,18
20	>10	65	1,5	110	0,17	155	0,55
21	>10	66	3,5	111	2,2	156	1,2
22	1,3	67	2,4	112	0,2	157	0,72
23	0,27	68	3,3	113	0,24	158	1,1
24	5,5	69	1,1	114	>10	159	0,56
25	10	70	>10	115	0,17	160	0,13
26	6,7	71	0,67	116	0,41	161	0,19
27	>10	72	0,14	117	>10	162	0,23
28	>10	73	0,89	118	2	163	0,86
29	6,4	74	0,98	119	3,2	164	0,32
30	2,4	75	0,89	120	0,89	165	0,064
31	0,13	76	0,3	121	0,59	166	0,47
32	>10	77	0,25	122	6,1	167	0,67
33	>10	78	0,29	123	5,5	168	0,42
34	>10	79	0,27	124	0,34	169	0,26
35	0,44	80	0,31	125	1,8	170	0,25
36	>10	81	0,20	126	0,8	171	0,24
37	>10	82	0,12	127	2,9	172	0,25
38	>10	83	0,5	128	0,16	173	0,22
39	2,7	84	0,4	129	0,8	174	0,48
40	1,7	85	0,22	130	2,1	175	1,1
41	0,6	86	0,3	131	>10	176	0,59
42	3,7	87	0,5	132	6,7	177	0,38
43	3,1	88	1,3	133	3,6	178	0,49
44	4	89	1,2	134	0,025	179	0,59
45	0,77	90	1,2	135	0,074		

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (1) dưới đây, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân của nó:



Công thức (1)

trong đó:

mỗi A và D độc lập là CH hoặc N;

mỗi B và E độc lập là CH, C-halogen, C-haloalkyl hoặc N;

R¹ là alkyl, xycloalkyl hoặc haloalkyl;

R² là hydro, halogen hoặc alkyl;

R³ là -G-J;

trong đó G là aryl, arylen, arylen-alkylen, heteroaryl hoặc heteroarylen;

J là hydro, amino, aminocacbonyl, alkoxy-alkyl, xycloalkyl, xycloalkyl-oxy, heteroxycloalkyl, aryl, aryl-oxy, aryl-alkoxy, heteroaryl, heteroaryl-amino, carboxyalkyl, carboxyalkenyl, carboxyalkyl-aryl, carboxyalkoxy-aryl, carboxyalkyl-heteroxycloalkyl, carboxyalkenyl-heteroxycloalkyl, carboxyalkoxy-heteroxycloalkyl, carboxyalkyl-amino-aryl, carboxyalkyl-aryl-oxy hoặc carboxyalkyl-heteroaryl;

trong đó alkyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylen tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halo, -COOH, alkyl, alkoxy, haloalkyl, alkylsulfonyl và heteroaryl-alkyl; và

heteroxycloalkyl, heteroaryl và heteroarylen có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân của nó, trong đó:

mỗi A và D độc lập là CH hoặc N;

mỗi B và E độc lập là CH, C-halogen, C-halo-C₁-C₇ alkyl hoặc N;

R¹ là C₁-C₇ alkyl, C₃-C₇ xycloalkyl hoặc halo-C₁-C₇ alkyl;

R² là hydro, halogen hoặc C₁-C₇ alkyl;

R³ là -G-J;

trong đó G là C₆-C₁₀ aryl, C₆-C₁₀ arylen, C₆-C₁₀ arylen-C₁-C₇ alkylen, heteroaryl có 5 tới 12 cạnh hoặc heteroarylen có 5 tới 12 cạnh;

J là hydro, amino, aminocarbonyl, C₁-C₇ alkoxy-C₁-C₇ alkyl, C₃-C₁₀ xycloalkyl, C₃-C₁₀ xycloalkyl-oxy, heteroxycloalkyl có 5 tới 12 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, C₆-C₁₀ aryl-oxy, C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₇ alkoxy, heteroaryl có 5 tới 12 cạnh, heteroaryl có 5 tới 12 cạnh-amino, carboxy-C₁-C₇ alkyl, carboxy-C₂-C₇ alkenyl, carboxy-C₁-C₇ alkyl-C₆-C₁₀ aryl, carboxy-C₁-C₇ alkoxy-C₆-C₁₀ aryl, carboxy-C₁-C₇ alkyl-heteroxycloalkyl có 5 tới 12 cạnh, carboxy-C₂-C₇ alkenyl-heteroxycloalkyl có 5 tới 12 cạnh, carboxy-C₁-C₇ alkoxy-heteroxycloalkyl có 5 tới 12 cạnh, carboxy-C₁-C₇ alkyl-amino-C₆-C₁₀ aryl, carboxy-C₁-C₇ alkyl-C₆-C₁₀ aryl-oxy hoặc carboxy-C₁-C₇ alkyl-heteroaryl có 5 tới 12 cạnh;

trong đó alkyl, alkoxy, xycloalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylen tùy ý được thế bằng 1 tới 4 phần tử thế được chọn từ halo, -COOH, C₁-C₇ alkyl, C₁-C₇ alkoxy, halo-C₁-C₇ alkyl, C₁-C₇ alkylsulfonyl và heteroaryl có 5 tới 12 cạnh-C₁-C₇ alkyl; và

heteroxycloalkyl, heteroaryl và heteroarylen bao gồm 1 tới 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm sau:

axit (R)-2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)thiazol-5-carboxylic;

(R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-4,5-dimethylthiazol-2-amin;

(R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)thiazol-2-amin;

(R)-N-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-

phenylthiazol-2-amin;

(*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzo[*d*]thiazol-2-amin;

(*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-metoxybenzo[*d*]thiazol-2-amin;

(*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(metansulfonyl)benzo[*d*]thiazol-2-amin;

(*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-(1-(2-metoxyetoxy)-2-metylpropan-2-yl)isooxazol-5-amin;

(*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-4-phenyloxazol-2-amin;

(*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzo[*d*]oxazol-2-amin;

(*R*)-5-clo-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzo[*d*]oxazol-2-amin;

axit (*R*)-2-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-5-yl)axetic;

axit (*R*)-2-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-5-yl)-2-metylpropanoic;

axit (*R*)-3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-5-yl)-2,2-dimetylpropanoic;

axit (*R,E*)-3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-5-yl)acrylic;

axit (*R*)-3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-5-yl)propanoic;

axit (*R*)-2-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-6-yl)-2-metylpropanoic;

axit (*R*)-3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)benzo[*d*]oxazol-6-yl)propanoic;

(*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyrazin-2-amin;

axit (*R*)-2-(3-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)axetic;
 axit (*R*)-3-(3-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 (*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)pyrazin-2-amin;
 (*R*)-*N*-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-phenylpyrazin-2-amin;
 (*R*)-*N*-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)metansulfonamit;
 (*R*)-2-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)axetamit;
 axit (*R*)-2-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)pyridin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(3-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3'-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethylpropanoic;
 (*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)pyrazin-2-amin;
 axit (*R*)-6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)nicotinic;
 axit (*R*)-2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)isonicotinic;
 axit (*R*)-2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)nicotinic;
 axit (*R*)-2-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-

yl)amino)pyridin-3-yl)acetic;

axit (*R,E*)-3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)acrylic;

axit (*R*)-3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)propanoic;

axit (*R*)-3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)-2,2-dimethylpropanoic;

(*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(5-phenylpyridin-2-yl)pyrazin-2-amin;

(*R*)-6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-*N*-(4-phenylpyridin-2-yl)pyrazin-2-amin;

axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-4-yl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(5-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(5-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-2-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-carboxylic;
 axit 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic;
 axit 1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylic;
 axit (*R*)-1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-carboxylic;
 axit (*R*)-1-(6-((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 axit (*R*)-2-(1-(6-((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)acetic;
 axit (*R*)-2-(1-(6-((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-methylpropanoic;
 axit 2-(((*S*)-1-(6-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)acetic;
 axit (*R*)-2-(3-(6-((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(6-((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(6-((6-((3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-((3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-

yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((4-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 (*R*)-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin;
 (*R*)-(4-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin;
 (*R*)-(4-(6-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin;
 (*R*)-(4-(6-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)glyxin;
 axit (*R*)-2-((4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenyl)amino)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-4-flophenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic;

axit (*R*)-3-((6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic;

axit (*R*)-4-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic;

axit (*R*)-4-((6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)benzoic;

axit (*R*)-2-(3-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-((6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-((6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetic;

axit (*R*)-2-(3-((6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetic;

axit (*R*)-2-(4-((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)axetic;

axit (*R*)-2-(4-((6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-

2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)acetic;

axit (*R*)-4-(((6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)methyl)benzoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyridin-2-yl)-4-flophenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-(triflomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-4-(triflomethyl)pyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-3-methylpyridin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(6-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

(*R*)-*N*-(6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)pyrimidin-2-amin;

axit (*R*)-2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-5-carboxylic;
 axit (*R*)-2-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)pyrimidin-4-yl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(2-((4-(3-((3-etoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl)-2-methylpropanoic;
 (2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-L-prolin;
 axit 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-carboxylic;
 axit 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-methylpyrrolidin-3-carboxylic;
 axit 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylic;
 axit (*R*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-carboxylic;
 axit 1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperidin-3-carboxylic;
 axit (*R*)-1-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 5-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)bicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxylic;
 axit (*R*)-2-(1-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)acetic;
 axit (*R*)-2-(1-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-2-methylpropanoic;
 axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)acetic;
 axit 2-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)acetic;
 axit (*E*)-3-((*S*)-1-(2-((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-

yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)acrylic;

axit 3-(((*S*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)propanoic;

axit 2-(((*S*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)acetic;

axit 2-(((*R*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)acetic;

axit 2-(((*R*)-1-(2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)oxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-4-(2-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)cyclohexan-1-carboxylic;

axit (1*R*,4*r*)-4-(((2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)cyclohexan-1-carboxylic;

axit (1*R*,4*r*)-4-(((2-(((6-((*R*)-3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)cyclohexan-1-carboxylic;

axit (1*S*,4*s*)-4-(((2-(((6-((*R*)-3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)cyclohexan-1-carboxylic;

axit (1*S*,4*s*)-4-(((2-(((6-((*R*)-3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)cyclohexan-1-carboxylic;

axit (*R*)-6-(2-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)picolinic;

axit (*R*)-2-(3-(2-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)acetic;

axit (*R*)-2-(3-(2-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(2-(((6-((3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(2-(((6-((3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(2-(((6-((3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)propanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)acetic;

axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)acetic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((2-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((4-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(2-((4-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-

yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-((4-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)amino)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-((2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)acetic;

axit (*R*)-2-(4-((2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)acetic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)-6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(3-(4-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-3-(4-(4-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenyl)-2,2-dimethylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(4-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(3-(2-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(6-((6-(3-(2-etoxy-4-flophenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic;

axit (*R*)-2-(4-(4-((6-(3-(2-etoxyphenoxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic; và

axit (*R*)-2-(4-(4-((6-(3-((3-etoxy-pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)amino)pyrimidin-2-yl)phenoxy)-2-methylpropanoic.

4. Dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (1), hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 3 làm hoạt chất dùng để điều trị các bệnh có liên quan đến diaxylglyxerol axyltransferaza 2 (DGAT2) cùng với chất mang dược dụng.