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

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

(11) **1-0051407**

(51)[2021.01] **C07D 401/14**; A61P 35/00; C07D 417/12; C07D 403/12; A61K 31/4545

(13) **B**

(21) 1-2022-05183 (22) 22/01/2021

(86) PCT/CN2021/073169 22/01/2021 (87) WO 2021/147974 29/07/2021

(30) PCT/CN2020/073786 22/01/2020 CN; PCT/CN2020/076159 21/02/2020 CN; PCT/CN2020/085922 21/04/2020 CN

(45) 25/09/2025 450 (43) 26/12/2022 417A

(73) JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
Unit 2, Building 5, BYBP, No.88 Kechuang Street 6th, Business, Development Area Daxing, Beijing 101111, China

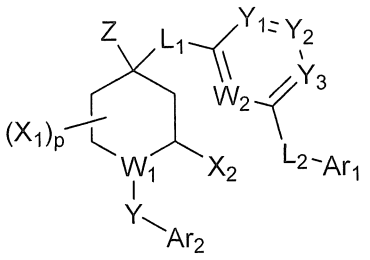
(72) CHENG, Dai (US); CHEN, Mingming (CN); LI, Amin (CN); LI, Haijun (CN); YANG, Guiqun (CN).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyến (INVENCO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG HỮU DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ CHỌN LỌC AURORA A VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-05183

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, mà có thể được sử dụng để ức chế hoạt tính của Aurora A và điều trị bệnh ung thư được trung gian bởi Aurora A.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng hữu dụng làm chất ức chế chọn lọc Aurora A, phương pháp tổng hợp hợp chất này, dược phẩm chứa hợp chất này, và sử dụng hợp chất và dược phẩm để điều trị bệnh ung thư và các bệnh liên quan đến sự xuất hiện của bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

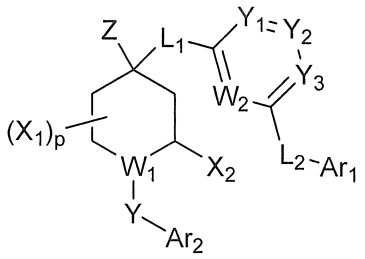
Aurora kinaza là họ của serin/threonin kinaza và là chất điều hòa chính quá trình nguyên phân. Có ba chất đồng đẳng ở người của Aurora kinaza, A, B, và C, trong đó Aurora A có liên quan đến bệnh ung thư có nguồn gốc mô học đa dạng và có thể có đặc tính gây ung thư khi biểu hiện quá mức.

Aurora-A định vị ở trung thể/cực sợi thoi và được yêu cầu để lắp ráp sợi thoi, trong khi Aurora-B là protein vận chuyển nhiễm sắc thể được yêu cầu cho quá trình phosphoryl hóa của histon H3, quá trình phân ly nhiễm sắc thể và quá trình phân bào. Cả Aurora-A và -B được biểu hiện quá mức trong một loạt các khối u khác nhau ở người. Ngoài ra, các chất ức chế Aurora B và các chất ức chế kép Aurora A/B nhất định trong sự phát triển lâm sàng được báo cáo là thể hiện sự giảm bạch cầu trung tính và gây độc tủy xương ở bệnh nhân trong khi các chất ức chế Aurora A tương đối chọn lọc trong sự phát triển lâm sàng không thể hiện các rối loạn này. Do đó, mong muốn ức chế chọn lọc Aurora A và làm giảm hoặc tránh sự ức chế kép của Aurora B hoặc Aurora A/B. Như vậy, sự ức chế Aurora A chọn lọc có thể là hữu dụng cho liệu pháp ung thư.

Do đó, vẫn có nhu cầu tạo ra các chất ức chế Aurora A thay thế để điều trị bệnh ung thư. Ngoài ra, vẫn có nhu cầu tạo ra chất ức chế Aurora A chọn lọc mà làm giảm hoặc tránh sự ức chế kép của Aurora B hoặc Aurora A/B. Do đó, sáng chế đề xuất các chất ức chế nhất định của Aurora A mà có thể là hữu dụng để điều trị bệnh ung thư. Hợp chất theo sáng chế đáp ứng yêu cầu về các phân tử nhỏ để ức chế hoạt tính của Aurora A.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng hữu dụng làm chất ức chế chọn lọc Aurora A và để điều trị các tình trạng bệnh được trung gian bởi Aurora A. Hợp chất theo sáng chế có cấu trúc chung là công thức I hoặc muối dược dụng của nó:



I

và

Z được chọn từ -H, đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, carboxyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, $-C_{6-10}$aryl; $-C_{5-10}$heteroaryl, vòng C_{3-10}dị vòng hoặc vòng C_{3-10}cacbon, và mỗi trong số heteroaryl và vòng dị vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, hoặc C_{1-6}alkyl;

L_1 và L_2 độc lập là O, $CR_{2a}R_{2b}$, hoặc NR_{2a};

mỗi trong số R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H, đơteri, $-NH_2$, -CN, -OH, oxo, carboxyl, -CO-C_{1-6}alkyl, -COOC_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-CO-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkoxy, -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl, hoặc -C_{2-6}alkynyl, và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, hoặc $-SO_2C_{1-6}$alkyl tùy ý được thế;

Y_1 độc lập là CH, CR_{Y1} hoặc N;

Y_2, độc lập là CH, CR_{Y2} hoặc N;

Y_3 độc lập là CH, CR_{Y3} hoặc N; tuy nhiên, với điều kiện là không phải tất cả Y_1, Y_2, Y_3 là N;

R_{Y1}, R_{Y2} và R_{Y3} độc lập là đơteri, halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-CO-C_{1-6}alkyl$, $-S-C_{1-6}alkyl$, $-SO-C_{1-6}alkyl$, $-SO_2$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxy$, vòng C_{3-10} cacbon, $C_{6-10}aryl$, vòng C_{3-10} dị vòng hoặc C_{5-10} heteroaryl, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, $C_{1-6}alkoxy$, $C_{1-6}alkyl$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-S-C_{1-6}alkyl$, hoặc $-SO_2C_{1-6}alkyl$;

W_1 là CR_w hoặc N;

W_2 là CR_w hoặc N;

R_w độc lập là -H; halogen; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxyl; $-C_{1-6}alkyl$; $-C_{1-6}alkoxy$; $-C_{1-6}alkyl$ hoặc $-C_{1-6}alkoxy$ được thế bằng đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-6}alkyl$ hoặc $-C_{1-6}alkoxy$;

Mỗi X_1 và X_2 độc lập là -H, đơteri, -CN, -OH, $-NH_2$, carboxyl, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxy$, $-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, $-C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl$, $-C_{1-6}alkylen-CO-OR_2$, $-C_{1-6}alkylen-CO-NR_2R_3$, $-C_{1-6}alkylen-NR_2CO-NR_2R_3$, $-C_{1-6}alkylen-NR_2-COC_{1-6}alkyl$, vòng $-C_{1-6}alkylen-C_{3-10}$ dị vòng, $-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl$, $-CO-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, vòng $-CO-NR_2-C_{3-10}$ dị vòng, vòng $-CO-C_{3-10}$ dị vòng, $-O-C_{1-6}alkylen-CO-OR_2$, $-O-C_{1-6}alkylen-CO-NR_2R_3$, $-O-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, vòng $-O-C_{3-10}$ dị vòng, vòng $-O-C_{3-10}$ cacbon, $-NR_2-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, vòng $-NR_2-C_{1-6}alkylen-C_{3-10}$ dị vòng, $-NR_2-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl$, $-NR_2-CO-C_{5-10}heteroaryl$, $-CO-OR_2$, $-CONH_2$, $-CO-NR_2OR_2$, $-CO-NR_2R_3$, $-NR_2R_3$, $-N(R_2)(C=O)_qR_2$, $-N(R_2)(C=O)_qNR_2R_3$, $-N(R_2)(C=O)_qOR_2$,-$SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_2$,COR_2,SO_2R_2, $C_{6-10}aryl$, $C_{5-10}heteroaryl$, vòng C_{3-10} dị vòng, hoặc vòng C_{3-10}cacbon; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng R_a; và mỗi R_a độc lập là đơteri, halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, $-CONH_2$,$-SO_2NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-C_{1-6}alkyl$, $-C_{1-6}alkoxy$, $-S-C_{1-6}alkyl$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $-NHSO_2C_{1-6}alkyl$, $-COC_{1-6}alkyl$, $-CO-C_{1-6}alkoxy$, $-NHCO-C_{1-6}alkoxy$, $-O-OC_{1-6}alkyl$, hoặc carboxyl; và mỗi p và q độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3; hoặc

X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng C_{3-10} cacbon, hoặc vòng C_{3-10} dị vòng mà chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S, trong đó hệ vòng tùy ý được thế bằng

đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, hoặc C_{1-6}alkyl; hoặc

Hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra vòng C_{3-10} cacbon, hoặc vòng C_{3-10} dị vòng mà chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, hoặc vòng -C_{3-8}cacbon;

mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập là -H, đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -NH-O-C_{1-6}alkyl, -NH-C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkylen, vòng C_{5-10} dị vòng hoặc vòng C_{5-10} cacbon, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, hoặc vòng -C_{3-8}cacbon.

p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

Y là O, S, SO, -$(CH_2)_m$CO-$(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_m$$SO_2$-$(CH_2)_m$-, hoặc -$(CH_2)_m$$CR_4R_5$-$(CH_2)_m$-, và m độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3;

R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; halogen; -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; C_{1-6}alkoxy; C_{1-6}alkyl; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, -$CONH_2$, -C_{1-6}alkoxy, -C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-COOH, -C_{1-6}alkylen-$NHCONH_2$, -CO-N(C_{1-6}alky)$_2$, -C_{1-6}alkylen-NHCO-C_{1-6}alkyl, -CO-CO-N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-6}alkyl, -$SONH_2$, -SO_2NH_2, -SOC_{1-6}alky, -SO_2C_{1-6}alky, -C_{3-10}dị vòng hoặc -C_{5-10}heteroaryl; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra C=O, vòng C_{3-10}cacbon, hoặc vòng C_{3-10} dị vòng mà chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S, và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, hoặc vòng -C_{3-8} cacbon tùy ý được thế;

Ar_2 là C_{6-10}aryl, vòng C_{3-10} cacbon, vòng C_{3-10} dị vòng, hoặc C_{5-10}heteroaryl, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; halogen; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkoxy; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, hoặc vòng -C_{3-8} cacbon;

Ar_1 là C_{6-10}aryl, vòng C_{3-10} cacbon, vòng C_{3-10} dị vòng, hoặc C_{5-10}heteroaryl, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; halogen; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkoxy; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, hoặc vòng -C_{3-8} cacbon.

Trong một số trường hợp có công thức I, Z là -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, carboxyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, aryl có 6 cạnh, aryl có 7 cạnh, aryl có 8 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, hoặc vòng cacbon có 8 cạnh, và mỗi trong số heteroaryl và vòng dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, hoặc C_{1-6}alkyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, Z là -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, carboxyl, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh, và mỗi trong số heteroaryl và vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc

S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, hoặc C_{1-3}alkyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, Z là -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, etylen, aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh, và mỗi trong số heteroaryl và vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, Z là -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, Z là –H, đơteri, metyl, $-CHD_2$, $-CH_2D$, $-CD_3$, etyl, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$ hoặc carboxyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, L_1 và L_2 độc lập là $CR_{2a}R_{2b}$ hoặc NR_{2a}.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi trong số R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H, đơteri, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, -CO-C_{1-6}alkyl, -COOC_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-CO-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkoxy, -C_{1-6}alkyl, -C_{2-6}alkenyl; hoặc -C_{2-6}alkynyl, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, hoặc -SO_2C_{1-6}alkyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi trong số R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H, đơteri, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, -CO-C_{1-3}alkyl, -COOC_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkylen-CO-C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkoxy, hoặc -C_{1-3}alkyl, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo,

carboxyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, hoặc -SO_2C_{1-3}alkyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi trong số R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H, đơteri, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi trong số R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H, đơteri, metyl, -CHD_2, -CH_2D, -CD_3, etyl, -CHF_2, -CH_2F, -CF_3, hoặc carboxyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi trong số R_{2a} và R_{2b} độc lập là -H hoặc đơteri.

Trong một số trường hợp có công thức I, L_1 là -CH_2-, -CH(COOH)-, hoặc -NH-, và L_2 là -NH- hoặc -CH_2-.

Trong một số trường hợp có công thức I, L_1 là -CH_2-, và L_2 là -NH-.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_{Y1}, R_{Y2} và R_{Y3} độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -COOH, -$CONH_2$, -CO-C_{1-6}alkyl, -S-C_{1-6}alkyl, -SO-C_{1-6}alkyl, -SO_2, -SO_2C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, vòng -CO-C_{3-8} dị vòng, vòng C_{3-8} cacbon, C_{5-6}aryl, vòng C_{3-8} dị vòng, hoặc C_{5-6}heteroaryl, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, hoặc -SO_2C_{1-6}alkyl.

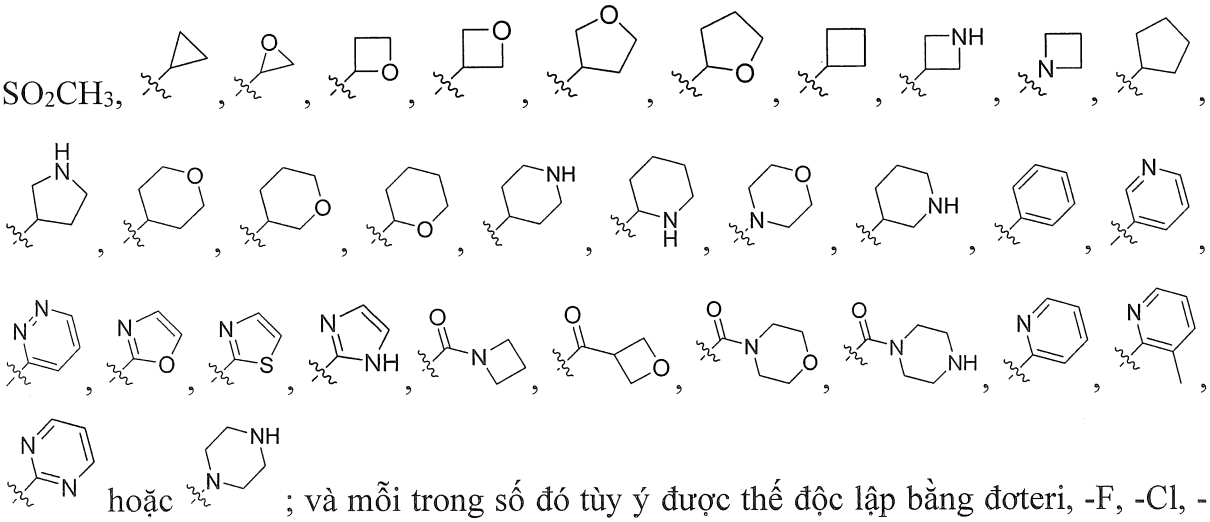
Trong một số trường hợp có công thức I, R_{Y1}, R_{Y2} và R_{Y3} độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -COOH, -$CONH_2$, -CO-C_{1-3}alkyl, -S-C_{1-3}alkyl, -SO-C_{1-3}alkyl, -SO_2, -SO_2C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, vòng -CO-C_{3-8} dị vòng, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, aryl có 5 cạnh, aryl có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng

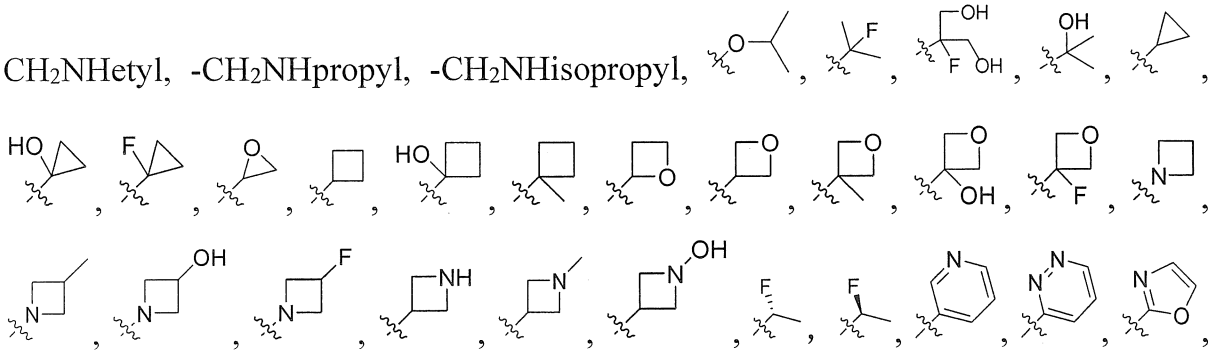
có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, hoặc $-SO_2C_{1-3}$alkyl.

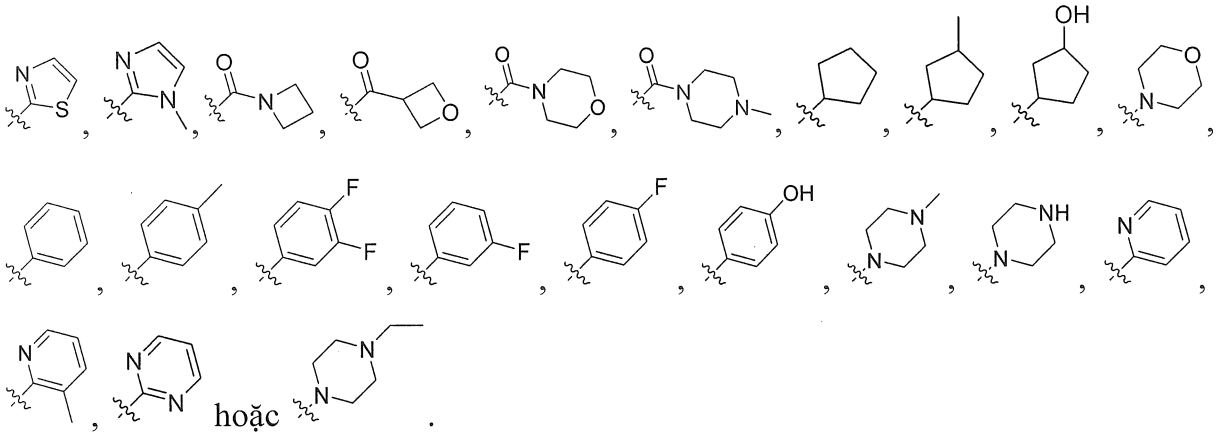
Trong một số trường hợp có công thức I, R_{Y1}, R_{Y2} và R_{Y3} độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -COOH, $-CONH_2$, -CO-C_{1-3}alkyl, -S-C_{1-3}alkyl, -SO-C_{1-3}alkyl, $-SO_2$, $-SO_2C_{1-3}$alkyl, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, vòng -CO- dị vòng có 4 cạnh, vòng -CO- dị vòng có 5 cạnh, vòng -CO- dị vòng có 6 cạnh, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, aryl có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, -N(CH_3)$_2$, $-SCH_3$, hoặc -SO_2CH_3.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_{Y1}, R_{Y2} và R_{Y3} độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, -N(CH_3)$_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, -CO-C(CH_3)$_2$, $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, -SO_2CH_3, vòng -CO- dị vòng có 4 cạnh, vòng -CO- dị vòng có 5 cạnh, vòng -CO- dị vòng có 6 cạnh, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, aryl có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -

OH, -NO_2, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_{Y1}, R_{Y2} và R_{Y3} độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, -$N(CH_3)_2$, -COOH, -$CONH_2$, -$COCH_3$, -$COCH_2CH_3$, -CO-$C(CH_3)_2$, -SCH_3, -$SOCH_3$, -SO_2, -SO_2CH_3, 
hoặc
; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -NH_2, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_{Y1}, R_{Y2} và R_{Y3} độc lập là đơteri, -F, -Cl, -CN, -OH, metyl, etyl, isopropyl, -NHmetyl, -COOH, -$CON(CH_3)_2$, -$COCH_3$, -$COCH_2CH_3$, -CO-$CH(CH_3)_2$, -CO-$C(CH_3)_3$, -$COCF_3$, -CO-$C(CH_3)_2$, -$SOCH_3$, -SO_2, -SO_2CH_3, -CHF_2, -CF_3, -CH(F) CH_3, -$C(F)_2CH_3$, -OCH_3, -OCF_3, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -$CHOHCH_3$, -CH_2F, -CH_2D, CHD_2, -CD_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CD_3, -CH_2CF_3, -$CH_2CH_2NH_2$, -$CH_2CH_2NHCH_3$, -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2CH_2F$, -$CH_2CH_2CD_3$, -$CH_2CH_2CF_3$, -$CH_2N(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)(CD_3)$, -$CH(CF_3)_2$, -$CH(CD_3)_2$, -CH_2NHmetyl, -CH_2NHetyl, -CH_2NHpropyl, -CH_2NHisopropyl, 



Trong một số trường hợp có công thức I, W_1 là CR_w, và W_2 là CR_w.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_w độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; -I; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxyl; $-C_{1-3}$alkyl; $-C_{1-3}$alkoxy; $-C_{1-6}$alkyl hoặc $-C_{1-6}$alkoxy được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, $-C_{1-3}$alkyl hoặc $-C_{1-3}$alkoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_w độc lập là -H; -F; -Cl; -Br; $-NH_2$; -CN; -OH; $-NO_2$; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; $-C_{1-3}$alkyl hoặc $-C_{1-3}$alkoxy được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_w độc lập là -H, đơteri, -F, -CN hoặc metyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_w là –H, -F hoặc -CN.

Trong một số trường hợp có công thức I, W_1 là CH hoặc N, và W_2 là CH, CF hoặc N.

Trong một số trường hợp có công thức I, W_1 là N, và W_2 là N.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi X_1 và X_2 độc lập là -H, đơteri, -CN, -OH, $-NH_2$, carboxyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, $-C_{1-6}$alkylen-NR_2R_3, $-C_{1-6}$alkylen-O-C_{1-6}alkyl, $-C_{1-6}$alkylen-CO-OR_2, $-C_{1-6}$alkylen-CO-NR_2R_3, $-C_{1-6}$alkylen-NR_2CO-NR_2R_3, $-C_{1-6}$alkylen-NR_2-COC_{1-6}alkyl, vòng $-C_{1-6}$alkylen-C_{3-10} dị vòng, $-C_{1-6}$alkylen-C_{5-10}heteroaryl, -CO-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3, vòng -CO-C_{3-10} dị vòng, -O-C_{1-6}alkylen-CO-OR_2,

-O-C_{1-6}alkylen-CO-NR_2R_3, -O-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3, vòng -O-C_{3-10} dị vòng, vòng -O-C_{3-10} cacbon, -NR_2-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3, vòng -NR_2-C_{1-6}alkylen-C_{3-10} dị vòng, -NR_2-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl, -NR_2-CO-C_{5-10}heteroaryl, -CO-OR_2, -$CONH_2$, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, -NR_2R_3, -N(R_2)(C=O)$_q$$R_2$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$NR_2R_3$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$OR_2$,-$SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_2$,COR_2,SO_2R_2, C_{6-10}aryl, hoặc C_{5-10}heteroaryl; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng R_a; và mỗi R_a độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, oxo, -$CONH_2$,-SO_2NH_2, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkoxy, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -$NHSO_2C_{1-6}$alkyl, -COC_{1-6}alkyl, -CO-C_{1-6}alkoxy, -NHCO-C_{1-6}alkoxy, -O-OC_{1-6}alkyl, hoặc carboxyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi X_1 và X_2 độc lập là -H, đơteri, -CN, -OH, -NH_2, carboxyl, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, -C_{1-6}alkylen-NR_2R_3, -C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-CO-OR_2, -C_{1-6}alkylen-CO-NR_2R_3, -C_{1-6}alkylen-NR_2CO-NR_2R_3, -C_{1-6}alkylen-C_{3-8}vòng dị vòng, -C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl, vòng -CO-C_{3-8} dị vòng, vòng -O-C_{3-10} dị vòng, vòng -O-C_{3-8} cacbon, -NR_2-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3, vòng -NR_2-C_{1-6}alkylen-C_{3-8} dị vòng, -NR_2-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl, -NR_2-CO-C_{5-10}heteroaryl, -CO-OR_2, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, -NR_2R_3, -N(R_2)(C=O)$_q$$R_2$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$NR_2R_3$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$OR_2$, -$SO_2NR_2R_3$, -$NR_2SO_2R_2$, -$COR_2$, hoặc -$SO_2R_2$; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng R_a; và mỗi R_a độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, oxo, -$CONH_2$,-SO_2NH_2, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkoxy, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2C_{1-3}alkyl, -$NHSO_2C_{1-3}$alkyl, -COC_{1-3}alkyl, -CO-C_{1-3}alkoxy, -NHCO-C_{1-3}alkoxy, -O-OC_{1-3}alkyl, hoặc carboxyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi X_1 và X_2 độc lập là -H, đơteri, -CN, -OH, -NH_2, carboxyl, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, -C_{1-3}alkylen-NR_2R_3, -C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkylen-CO-OR_2, -C_{1-3}alkylen-CO-NR_2R_3, -C_{1-3}alkylen-NR_2CO-NR_2R_3, vòng -C_{1-3}alkylen-C_{3-6} dị vòng, -C_{1-3}alkylen-C_{5-6}heteroaryl, vòng -CO-C_{3-6} dị vòng, vòng -O-C_{3-6} cacbon, -NR_2-C_{1-3}alkylen-NR_2R_3, vòng -NR_2-C_{1-3}alkylen-C_{3-6} dị vòng, -CO-OR_2, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, -N(R_2)(C=O)$_q$$R_2$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$NR_2R_3$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$OR_2$, -$SO_2NR_2R_3$, -$NR_2SO_2R_2$, -$COR_2$, hoặc -$SO_2R_2$; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng R_a; và mỗi R_a độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -

NH_2, $-NO_2$, oxo, $-CONH_2$,$-SO_2NH_2$, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy hoặc carboxyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi X_1 và X_2 độc lập là -H, đơteri, -CN, -OH, $-NH_2$, C_{1-3}alkyl, hoặc C_{1-3}alkoxy; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế R_a; và mỗi trong số R_a độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, oxo, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy hoặc carboxyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi X_1 và X_2 độc lập là -H, đơteri, -CN, -OH, $-NH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng R_a; và mỗi R_a độc lập là đơteri, -F, -Cl, -CN, -OH, $-NH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy hoặc carboxyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi X_1 và X_2 độc lập là -H, đơteri, metyl, $-CHD_2$, $-CH_2D$, $-CD_3$, etyl, hoặc metyl được thế bằng một hoặc nhiều F.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi X_1 và X_2 độc lập là -H, metyl, etyl, hoặc $-CF_3$.

Trong một số trường hợp có công thức I, cả X_1 và X_2 là -H.

Trong một số trường hợp có công thức I, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng C_{3-8} cacbon, hoặc vòng C_{3-8} dị vòng mà chứa 1, 2 hoặc 3 được chọn từ N, O hoặc S, trong đó hệ vòng tùy ý được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, hoặc C_{1-6}alkyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 8 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 được chọn từ N, O hoặc S; trong đó hệ vòng tùy ý được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, hoặc C_{1-3}alkyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 được chọn từ N hoặc O; trong đó hệ vòng tùy ý được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, hoặc vòng cacbon có 5 cạnh, trong đó hệ vòng tùy ý được thế bằng đơteri, -F, -Cl, metyl hoặc etyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng có cầu có 5 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức I, hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra vòng C_{3-10} cacbon hoặc vòng C_{3-10} dị vòng mà chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-S-C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, hoặc vòng $-C_{3-6}$ cacbon.

Trong một số trường hợp có công thức I, hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh hoặc vòng dị vòng có 8 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, và trong đó hệ vòng tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, $-NH(C_{1-3}alkyl)$, $-N(C_{1-3}alkyl)_2$, $-SO_2C_{1-3}$alkyl, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức I, hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh,

hoặc vòng dị vòng có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và trong đó hệ vòng tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức I, hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc xyclopentyl, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra xyclopropyl hoặc xyclobutyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập là -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -NH-O-C_{1-6}alkyl, -NH-C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkylen, vòng C_{5-10} dị vòng hoặc vòng C_{5-10} cacbon, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2C_{1-3}alkyl, hoặc vòng -C_{3-6} cacbon.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập là -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{2-4}alkenyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -NH-O-C_{1-3}alkyl, -NH-C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkylen, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, vòng dị vòng có 9 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon

có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, hoặc vòng cacbon có 9 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập là -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-NHOCH_3$, $-NHOCH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_3$, $-NHOCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHOCH(CH_3)_2$, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập là -H, đơteri, -F, -Cl, -CN, -OH, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập là -H, đơteri, -F, -Cl, -CN, -OH, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH_2NH$metyl, $-CH_2NH$etyl, $-CH_2NH$propyl, hoặc $-CH_2NH$isopropyl.

Trong một số trường hợp có công thức I, q là 0, 1 hoặc 2.

Trong một số trường hợp có công thức I, p là 0, 1, 2 hoặc 3.

Trong một số trường hợp có công thức I, Y là O, S, SO, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$, hoặc $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$.

Trong một số trường hợp có công thức I, Y là O, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$, hoặc $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$.

Trong một số trường hợp có công thức I, m là 0, 1 hoặc 2.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; C_{1-6}alkoxy; C_{1-6}alkyl; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, $-C_{1-6}$alkoxy, $-C_{1-6}$alkyl, $-C_{1-6}$alkylen-O-C_{1-6}alkyl, $-C_{1-6}$alkylen-COOH, $-C_{1-6}$alkylen-$NHCONH_2$, -CO-N(C_{1-6}alky)$_2$, $-C_{1-6}$alkylen-NHCO-C_{1-6}alkyl, -CO-CO-N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-6}alkyl, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SOC_{1-6}alky, $-SO_2C_{1-6}$alky, $-C_{3-8}$dị vòng hoặc $-C_{5-10}$heteroaryl; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra C=O, vòng C_{3-8} cacbon, hoặc vòng C_{3-8} dị vòng mà chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S, và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, hoặc vòng $-C_{3-6}$ cacbon tùy ý được thế.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; C_{1-3}alkoxy; C_{1-3}alkyl; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, $-C_{1-3}$alkoxy, $-C_{1-3}$alkyl, $-C_{1-3}$alkylen-O-C_{1-3}alkyl, $-C_{1-3}$alkylen-COOH, $-C_{1-3}$alkylen-$NHCONH_2$, -CO-N(C_{1-3}alky)$_2$, $-C_{1-3}$alkylen-NHCO-C_{1-3}alkyl, -CO-CO-N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-3}alkyl, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SOC_{1-3}alky, $-SO_2C_{1-3}$alky, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 8 cạnh; và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 8 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2C_{1-3}alkyl, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh tùy ý được thế.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, -C_{1-3}alkoxy, -C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkylen-COOH, -C_{1-3}alkylen-$NHCONH_2$, -CO-N(C_{1-3}alky)$_2$, -C_{1-3}alkylen-NHCO-C_{1-3}alkyl, -CO-CO-N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-3}alkyl, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SOC_{1-3}alky, -SO_2C_{1-3}alky, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 6 cạnh; và mỗi trong số heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1, hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh tùy ý được thế.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-NHOCH_2CH_3$, $-CH_2-NHCONH_2$, $-CO-N(CH_3)_2$, $-CH_2-NHCO-C_{1-3}$alkyl, $-CO-CH_3$, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, vòng dị vòng có 3 cạnh mà chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 5 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh tùy ý được thế.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, hoặc -NHisopropyl; hoặc

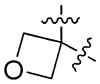
R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ O; và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, hoặc –Nhisopropyl tùy ý được thế.

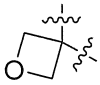
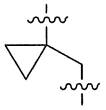
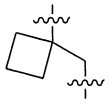
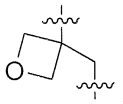
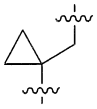
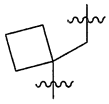
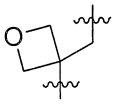
Trong một số trường hợp có công thức I, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F; -Cl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc metyl,

etyl, propyl độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc vòng dị vòng có 4 cạnh mà chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ O; và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl tùy ý được thế.

Trong một số trường hợp có công thức I, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ –H, đơteri, -F, metyl, $-CH_2D$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CF_3$, hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc  .

Trong một số trường hợp có công thức I, Y độc lập được chọn từ O, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CF_2-$, $-CF_2-$, $-CF_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CF_3)-$, -CO-, $-SO_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CH_2-SO_2-$, $-CO-CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , hoặc  .

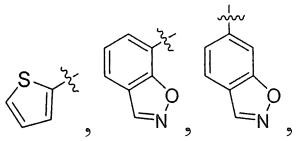
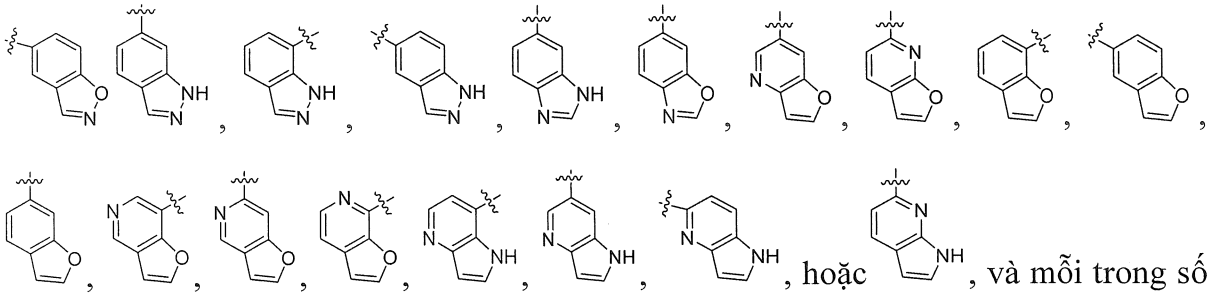
Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_2 là C_{6-10}aryl, vòng C_{3-8} cacbon, vòng C_{3-8} dị vòng, hoặc C_{5-10}heteroaryl, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkoxy; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-S-C_{1-6}$alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, hoặc vòng $-C_{3-6}$ cacbon.

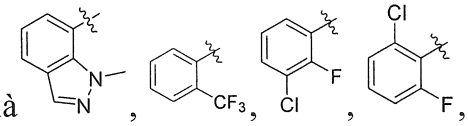
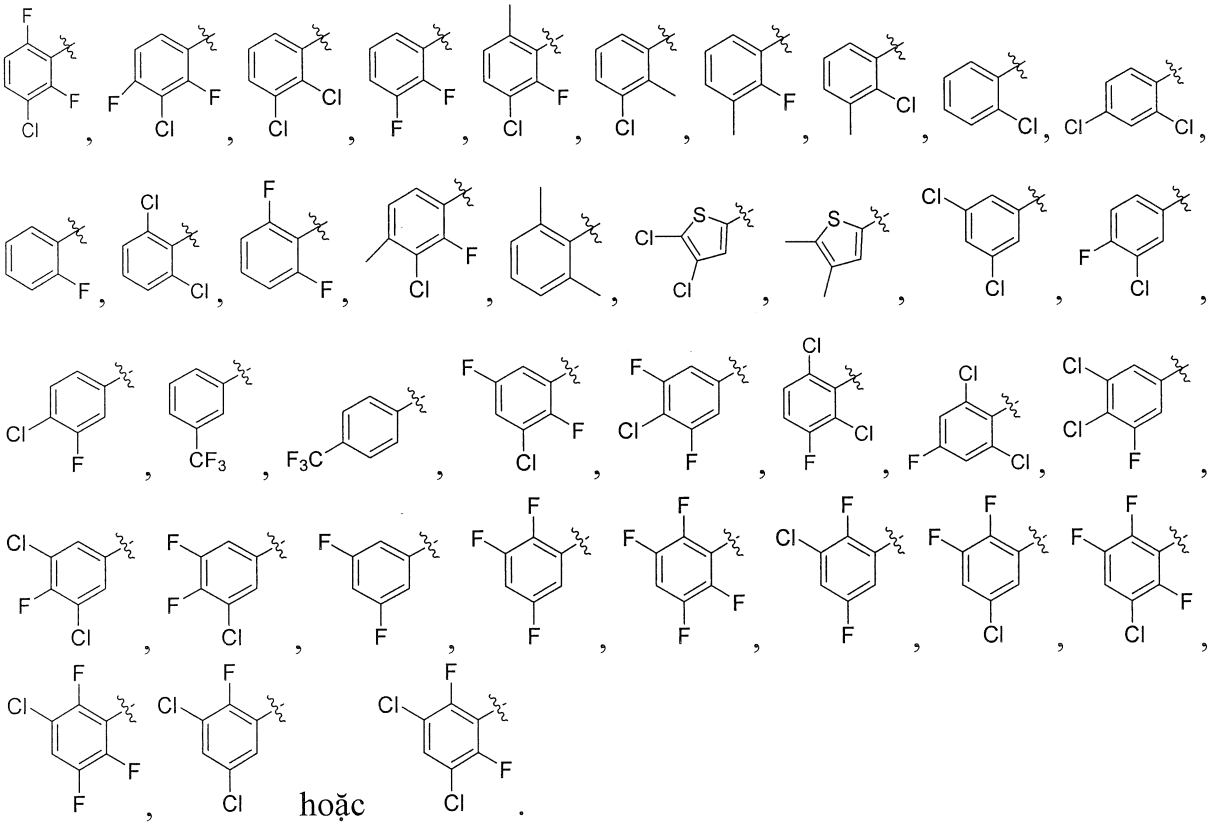
Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_2 là aryl có 6 cạnh, aryl có 7 cạnh, aryl có 8 cạnh, aryl có 9 cạnh, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh, hoặc heteroaryl có 9

cạnh; mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2, 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-3}alkyl; C_{1-3}alkoxy; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2C_{1-3}alkyl, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_2 là aryl có 6 cạnh, aryl có 7 cạnh, aryl có 8 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh, heteroaryl có 9 cạnh; mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; $-CH_2F$; $-CHF_2$; $-CF_3$; $-CH_2D$; CHD_2; $-CD_3$; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$,$-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_2 là aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, hoặc heteroaryl có 9 cạnh, và mỗi trong số heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, cacbonyl, =O, oxo, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$.

Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_2 là phenyl,  ,  , hoặc , và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, cacbonyl, =O, oxo, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$.

Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_2 là  ,  , hoặc .

Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_1 là C_{6-10}aryl, vòng C_{3-8} cacbon, vòng C_{3-8} dị vòng, hoặc C_{5-10}heteroaryl, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được

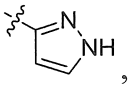
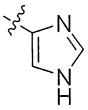
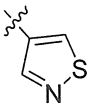
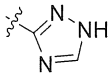
thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkoxy; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2C_{1-3}alkyl, hoặc vòng -C_{3-6} cacbon.

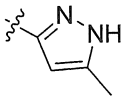
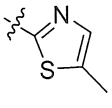
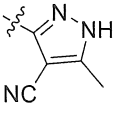
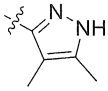
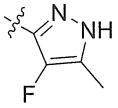
Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_1 là aryl có 6 cạnh, aryl có 7 cạnh, aryl có 8 cạnh, aryl có 9 cạnh, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 8 cạnh; mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-3}alkyl; C_{1-3}alkoxy; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2C_{1-3}alkyl, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_1 là heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl có 6 cạnh; mỗi trong số heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc metyl, etyl, propyl, isopropyl độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, -N(CH_3)$_2$,-SCH_3, -SO_2CH_3.

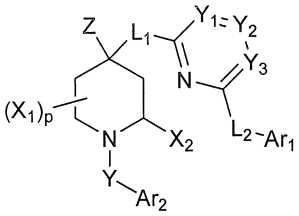
Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_1 là heteroaryl có 5 cạnh mà chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc S, và tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; cacbonyl; =O; oxo;

metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2NH$metyl, $-CH_2NH$etyl, $-CH_2NH$propyl, $-CH_2NH$isopropyl, $-CH_2N(CH_3)_2$.

Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_1 là  ,  ,  ,  ,  or  , và tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, cacbonyl, =O, oxo, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức I, Ar_1 là  ,  ,  ,  ,  , hoặc  .

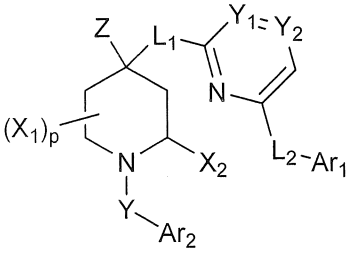
Trong một số trường hợp có công thức I, hợp chất có công thức II:



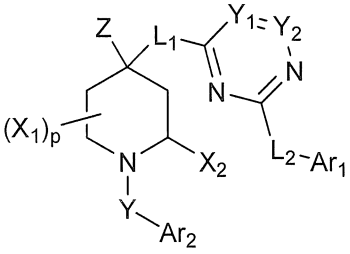
II

trong đó Z, L_1, L_2, Y_1, Y_2, Y_3, X_1, X_2, Y, Ar_1, Ar_2, và p như được xác định ở đây.

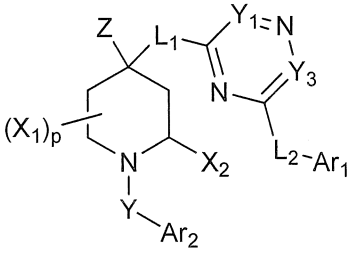
Trong một số trường hợp có công thức I hoặc II, hợp chất có công thức III, IV hoặc V:



III



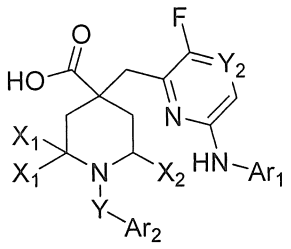
IV



V

trong đó Z, L_1, L_2, Y_1, Y_2, X_1, X_2, Y, Ar_1, Ar_2, và p như được xác định ở đây.

Trong một số trường hợp có công thức I hoặc II, hợp chất có công thức VI:



VI

trong đó,

Y_2 độc lập là CH, CR_{Y2} hoặc N;

R_{Y2} là đơteri, halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-CO-C_{1-6}alkyl$, $-S-C_{1-6}alkyl$, $-SO-C_{1-6}alkyl$, $-SO_2$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxy$, vòng C_{3-10} cacbon, $C_{6-10}aryl$, vòng C_{3-10} dị vòng hoặc $C_{5-10}heteroaryl$, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, $C_{1-6}alkoxy$, $C_{1-6}alkyl$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-S-C_{1-6}alkyl$, hoặc $-SO_2C_{1-6}alkyl$;

Mỗi X và X_2 độc lập là -H, đơteri, halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, carboxyl, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxy$, $-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, $-C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl$, $-C_{1-6}alkylen-CO-OR_2$, $-C_{1-6}alkylen-CO-NR_2R_3$, $-C_{1-6}alkylen-NR_2CO-NR_2R_3$, $-C_{1-6}alkylen-NR_2-COC_{1-6}alkyl$, vòng $-C_{1-6}alkylen-C_{3-10}$ dị vòng, $-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl$, $-CO-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, vòng $-CO-NR_2-C_{3-10}$ dị vòng, vòng $-CO-C_{3-10}$ dị vòng, $-O-C_{1-6}alkylen-CO-OR_2$, $-O-C_{1-6}alkylen-CO-NR_2R_3$, $-O-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, vòng $-O-C_{3-10}$ dị vòng, vòng $-O-C_{3-10}$ cacbon, $-NR_2-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, vòng $-NR_2-C_{1-6}alkylen-C_{3-10}$ dị vòng, $-NR_2-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl$, $-NR_2-CO-C_{5-10}heteroaryl$, $-CO-OR_2$, $-CONH_2$, $-CO-NR_2OR_2$, $-CO-NR_2R_3$, $-NR_2R_3$, $-N(R_2)(C=O)_qR_2$, $-N(R_2)(C=O)_qNR_2R_3$, $-N(R_2)(C=O)_qOR_2$,-$SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_2$,COR_2,SO_2R_2, $C_{6-10}aryl$, $C_{5-10}heteroaryl$, vòng C_{3-10} dị vòng, hoặc vòng C_{3-10} cacbon; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng R_a; và mỗi R_a độc lập là đơteri, halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, $-CONH_2$,$-SO_2NH_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$,

-N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkoxy, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -$NHSO_2C_{1-6}$alkyl, -COC_{1-6}alkyl, -CO-C_{1-6}alkoxy, -NHCO-C_{1-6}alkoxy, -O-OC_{1-6}alkyl, hoặc carboxyl; và mỗi q độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3; hoặc

X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng C_{3-10} cacbon hoặc vòng C_{3-10} dị vòng mà chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó hệ vòng tùy ý được thế bằng đơteri, halogen, -CN, -OH, C_{1-6}alkoxy, hoặc C_{1-6}alkyl; hoặc

Hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra vòng C_{3-10} cacbon hoặc vòng C_{3-10} dị vòng mà chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, hoặc vòng -C_{3-8} cacbon;

Mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập là -H, đơteri, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -N_3, -NO_2, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -NH-O-C_{1-6}alkyl, -NH-C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkylen, vòng C_{5-10} dị vòng hoặc vòng C_{5-10} cacbon, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, hoặc vòng -C_{3-8} cacbon;

Y là O, S, SO, -$(CH_2)_m$CO-$(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_m$$SO_2$-$(CH_2)_m$-, hoặc -$(CH_2)_m$$CR_4R_5$-$(CH_2)_m$-, và m độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3;

R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; halogen; -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; C_{1-6}alkoxy; C_{1-6}alkyl; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, oxo, =O, -$CONH_2$, -C_{1-6}alkoxy, -C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-COOH, -C_{1-6}alkylen-$NHCONH_2$, -CO-N(C_{1-6}alky)$_2$, -C_{1-6}alkylen-NHCO-C_{1-6}alkyl, -CO-CO-N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-6}alkyl, -$SONH_2$, -SO_2NH_2, -SOC_{1-6}alky, -SO_2C_{1-6}alky, -C_{3-10}dị vòng hoặc -C_{5-10}heteroaryl; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra C=O, vòng C_{3-10} cacbon hoặc vòng C_{3-10} dị vòng mà chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy,

C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, hoặc vòng -C_{3-8} cacbon tùy ý được thế;

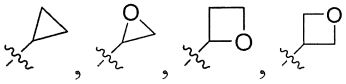
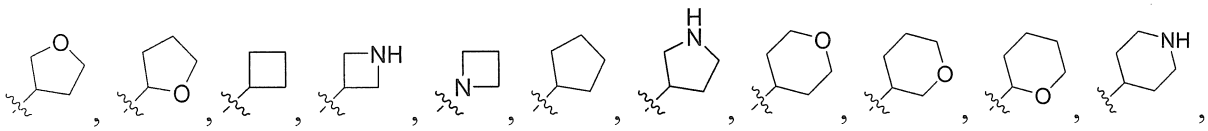
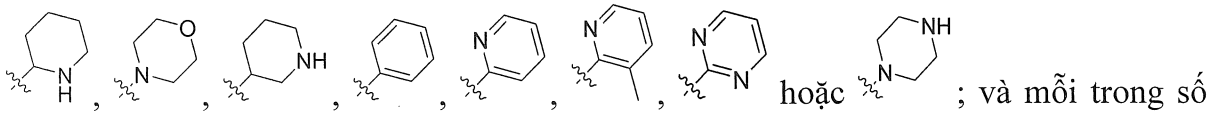
Ar_2 là C_{6-10}aryl, vòng C_{3-8} cacbon hoặc C_{5-10}heteroaryl mà chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; halogen; -CN; -OH; -NH_2; -NO_2; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkoxy; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, oxo, =O, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, hoặc -SO_2C_{1-6}alkyl;

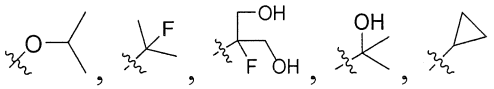
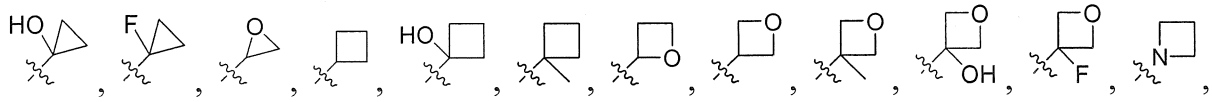
Ar_1 là C_{6-10}aryl, vòng C_{3-8} cacbon hoặc C_{5-10}heteroaryl mà chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; halogen; -CN; -OH; -NH_2; -NO_2; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkoxy; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, oxo, =O, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, hoặc vòng -C_{3-8} cacbon.

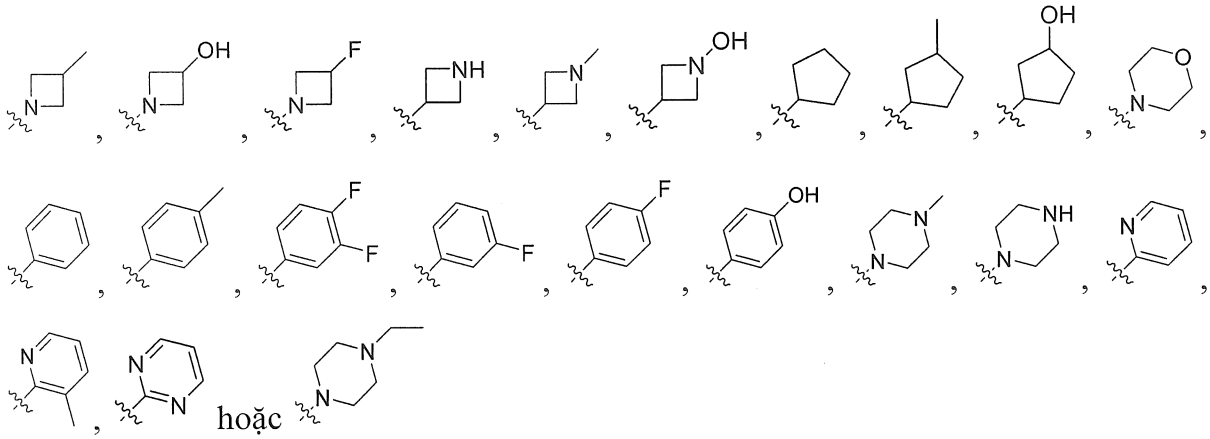
Trong một số trường hợp có công thức VI, R_{Y2} độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-3}alkyl, -S-C_{1-3}alkyl, -SO-C_{1-3}alkyl, -SO_2, -SO_2C_{1-3}alkyl, C_{1-3}lkyl, C_{1-3}alkoxy, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, aryl có 5 cạnh, aryl có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, hoặc -SO_2C_{1-3}alkyl.

Trong một số trường hợp có công thức VI, R_{Y2} độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, -N(CH_3)$_2$, -$COCH_3$, -$COCH_2CH_3$, -CO-C(CH_3)$_2$, -SCH_3, -$SOCH_3$, -SO_2, -SO_2CH_3, vòng cacbon có 3 cạnh,

vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, aryl có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức VI, R_{Y2} độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$,  ,  ,  hoặc ; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức VI, R_{Y2} độc lập là đơteri, -F, -Cl, -CN, metyl, etyl, isopropyl, -NHmetyl, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH(F)CH_3$, $-C(F)_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CHOHCH_3$, $-CH_2F$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, -CH2NHmetyl, -CH2NHetyl, -CH2NHpropyl, -CH2NHisopropyl,  , 



Trong một số trường hợp có công thức VI, mỗi X_1 và X_2 độc lập là -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, carboxyl, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, -C_{1-3}alkylen-NR_2R_3, -C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkylen-CO-OR_2, -C_{1-3}alkylen-CO-NR_2R_3, -C_{1-3}alkylen-NR_2CO-NR_2R_3, vòng -C_{1-3}alkylen-C_{3-6} dị vòng, -C_{1-3}alkylen-C_{5-6}heteroaryl, vòng -CO-C_{3-6} dị vòng, vòng -O-C_{3-6} cacbon, -NR_2-C_{1-3}alkylen-NR_2R_3, vòng -NR_2-C_{1-3}alkylen-C_{3-6} dị vòng, -CO-OR_2, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, -N(R_2)(C=O)$_q$$R_2$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$NR_2R_3$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$OR_2$, -$SO_2NR_2R_3$, -$NR_2SO_2R_2$, -$COR_2$, hoặc -$SO_2R_2$; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng R_a; và mỗi R_a độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, -$CONH_2$,-SO_2NH_2, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkoxy, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2C_{1-3}alkyl, -$NHSO_2C_{1-3}$alkyl, -COC_{1-3}alkyl, -CO-C_{1-3}alkoxy, -NHCO-C_{1-3}alkoxy, -O-OC_{1-3}alkyl, hoặc carboxyl.

Trong một số trường hợp có công thức VI, mỗi X_1 và X_2 độc lập là -H, đơteri, -F, -Cl, -CN, -OH, $-NH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng R_a; và R_a độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, -$CONH_2$,-SO_2NH_2, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy hoặc carboxyl.

Trong một số trường hợp có công thức VI, mỗi X_1 và X_2 độc lập là -H, metyl, etyl, hoặc $-CF_3$.

Trong một số trường hợp có công thức VI, cả X_1 và X_2 là -H.

Trong một số trường hợp có công thức VI, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 8 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 được chọn từ N, O hoặc S; trong đó hệ vòng tùy ý được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, hoặc C_{1-3}alkyl.

Trong một số trường hợp có công thức VI, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 được chọn từ N hoặc O; trong đó hệ vòng tùy ý được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức VI, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, hoặc vòng cacbon có 5 cạnh, trong đó hệ vòng tùy ý được thế bằng đơteri, -F, -Cl, metyl hoặc etyl.

Trong một số trường hợp có công thức VI, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng có cầu có 5 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức VI, hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh hoặc vòng dị vòng có 8 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, và trong đó hệ vòng tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, $-NH(C_{1-3}alkyl)$, $-N(C_{1-3}alkyl)_2$, $-SO_2C_{1-3}$alkyl, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức VI, hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và trong đó hệ vòng tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, hoặc -NHisopropyl.

Trong một số trường hợp có công thức VI, hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc xyclopentyl, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức VI, hai X_1 có thể được nối với nhau để tạo ra xyclopropyl hoặc xyclobutyl.

Trong một số trường hợp có công thức VI, mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập là -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{2-4}alkenyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -NH-O-C_{1-3}alkyl, -NH-C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkylen, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, vòng dị vòng có 9 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, hoặc vòng cacbon có 9 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức VI, mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập là -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-NHOCH_3$, $-NHOCH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_3$, $-NHOCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_2CH_3$, -

$NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHOCH(CH_3)_2$, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức VI, mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập là -H, đơteri, -F, -Cl, -CN, -OH, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, -CH$_2$NHmetyl, -CH$_2$NHetyl, -CH$_2$NHpropyl, hoặc -CH$_2$NHisopropyl.

Trong một số trường hợp có công thức VI, q là 0 hoặc 1.

Trong một số trường hợp có công thức VI, Y là O, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$, hoặc $-(CH_2)_mCR_4R_5-(CH_2)_m-$.

Trong một số trường hợp có công thức VI, m là 0 hoặc 1.

Trong một số trường hợp có công thức VI, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; C_{1-3}alkoxy; C_{1-3}alkyl; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, -C_{1-3}alkoxy, -C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkylen-COOH, -C_{1-3}alkylen-$NHCONH_2$, -CO-N(C_{1-3}alky)$_2$, -C_{1-3}alkylen-NHCO-C_{1-3}alkyl, -CO-CO-N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-3}alkyl, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SOC_{1-3}alky, -SO_2C_{1-3}alky, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, hoặc heteroaryl có 6 cạnh; và mỗi trong số heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8

cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 8 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, $-SO_2C_{1-3}$alkyl, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh tùy ý được thế.

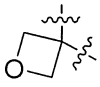
Trong một số trường hợp có công thức VI, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-NHOCH_2CH_3$, $-CH_2-NHCONH_2$, $-CO-N(CH_3)_2$, $-CH_2-NHCO-C_{1-3}$alkyl, $-CO-CH_3$, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, vòng dị vòng có 3 cạnh mà chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; hoặc

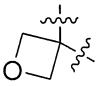
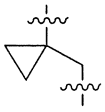
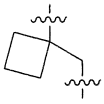
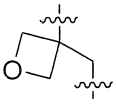
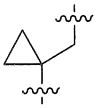
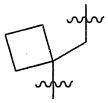
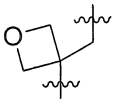
R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 5 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh tùy ý được thế.

Trong một số trường hợp có công thức VI, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, hoặc -NHisopropyl; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ O; và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, hoặc -NHisopropyl tùy ý được thế.

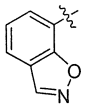
Trong một số trường hợp có công thức VI, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ –H, đơteri, -F, metyl, $-CH_2D$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CF_3$, hoặc

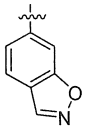
R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc  .

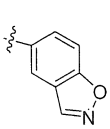
Trong một số trường hợp có công thức VI, Y độc lập được chọn từ O, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CF_2-$, $-CF_2-$, $-CF_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CF_3)-$, -CO-, $-SO_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CH_2-SO_2-$, $-CO-CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , hoặc  .

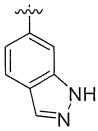
Trong một số trường hợp có công thức VI, Ar_2 là aryl có 6 cạnh, aryl có 7 cạnh, aryl có 8 cạnh, aryl có 9 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh, hoặc heteroaryl có 9 cạnh; mỗi trong số heteroaryl chứa 1, 2, 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$,$-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh.

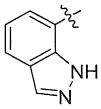
Trong một số trường hợp có công thức VI, Ar_2 là aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh, và mỗi trong số heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử

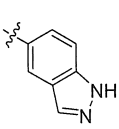


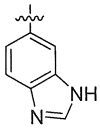


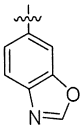


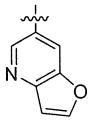


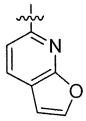


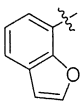


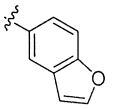


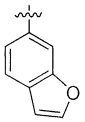


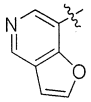


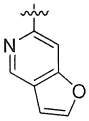


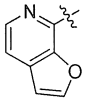


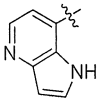


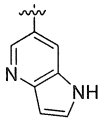


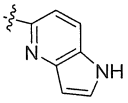


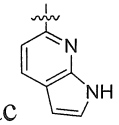


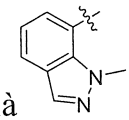


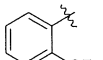


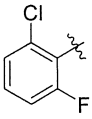


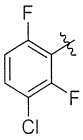


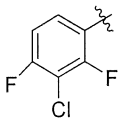


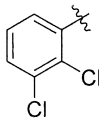


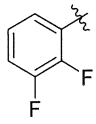


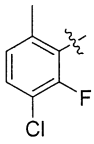


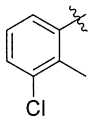


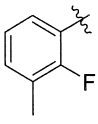


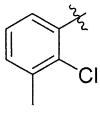


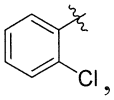


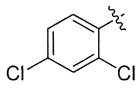


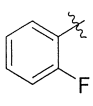


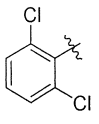


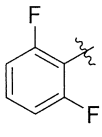


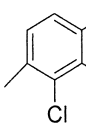


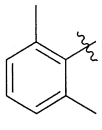


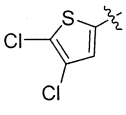


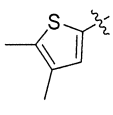


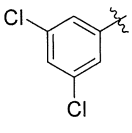


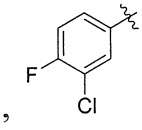


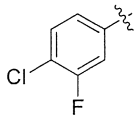


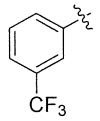


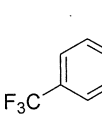


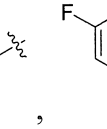


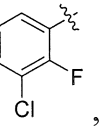


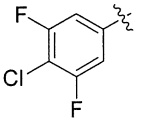


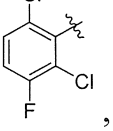


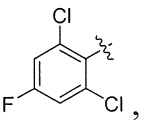


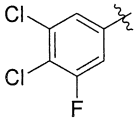












khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, cacbonyl, =O, oxo, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$.

Trong một số trường hợp có công thức VI, Ar_2 là phenyl,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, hoặc

, và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$.

Trong một số trường hợp có công thức VI, Ar_2 là

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
,

,

,

,

,

,

,

,

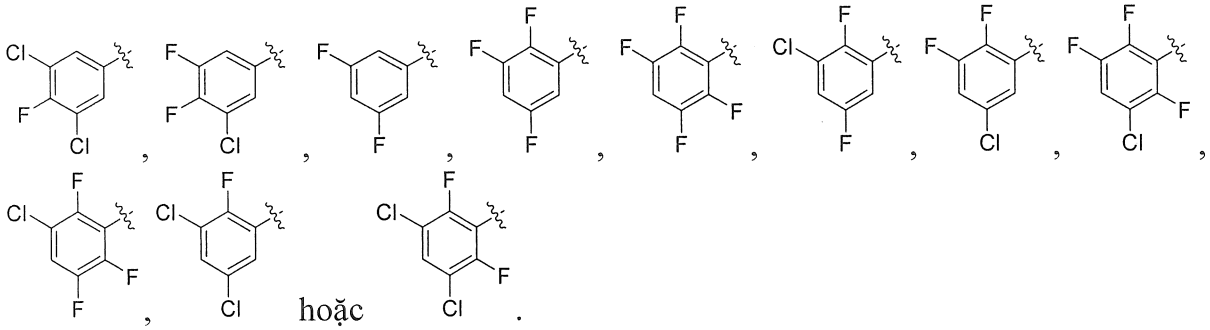
,

,

,

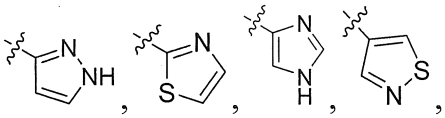
,

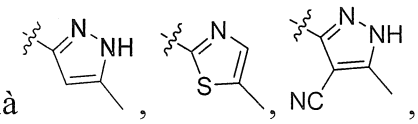
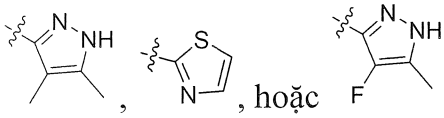
,



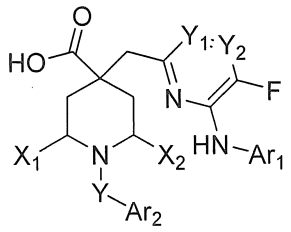
Trong một số trường hợp có công thức VI, Ar_1 là heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 8 cạnh; mỗi trong số heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-3}alkyl; C_{1-3}alkoxy; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2C_{1-3}alkyl, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức VI, Ar_1 là heteroaryl có 5 cạnh mà chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc S, và tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; cacbonyl; =O; oxo; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2NH$metyl, $-CH_2NH$etyl, $-CH_2NH$propyl, $-CH_2NH$isopropyl, $-CH_2N(CH_3)_2$.

Trong một số trường hợp có công thức VI, Ar_1 là  , hoặc  , và tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, cacbonyl, =O, oxo, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức VI, Ar_1 là  ,  , hoặc .

Trong một số trường hợp có công thức I hoặc II, hợp chất có công thức VII:



VII

trong đó,

Y_1 độc lập là CH hoặc CR_{Y1};

Y_2 độc lập là CH hoặc CR_{Y2};

R_{Y2} và R_{Y2} độc lập được chọn từ đơteri, halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-CO-C_{1-6}alkyl$, $-S-C_{1-6}alkyl$, $-SO-C_{1-6}alkyl$, $-SO_2$, $-SO_2C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxy$, vòng C_{3-10} cacbon, $C_{6-10}aryl$, vòng C_{3-10} dị vòng hoặc $C_{5-10}heteroaryl$, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, $C_{1-6}alkoxy$, $C_{1-6}alkyl$, $-NH(C_{1-6}alkyl)$, $-N(C_{1-6}alkyl)_2$, $-S-C_{1-6}alkyl$, hoặc $-SO_2C_{1-6}alkyl$;

Mỗi X_1 và X_2 độc lập được chọn từ -H, đơteri, halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, carboxyl, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxy$, $-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, $-C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl$, $-C_{1-6}alkylen-CO-OR_2$, $-C_{1-6}alkylen-CO-NR_2R_3$, $-C_{1-6}alkylen-NR_2CO-NR_2R_3$, $-C_{1-6}alkylen-NR_2-COC_{1-6}alkyl$, vòng $-C_{1-6}alkylen-C_{3-10}$ dị vòng, $-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl$, $-CO-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, vòng $-CO-NR_2-C_{3-10}$ dị vòng, vòng $-CO-C_{3-10}$ dị vòng, $-O-C_{1-6}alkylen-CO-OR_2$, $-O-C_{1-6}alkylen-CO-NR_2R_3$, $-O-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, vòng $-O-C_{3-10}$ dị vòng, vòng $-O-C_{3-10}$ cacbon, $-NR_2-C_{1-6}alkylen-NR_2R_3$, vòng $-NR_2-C_{1-6}alkylen-C_{3-10}$ dị vòng, $-NR_2-C_{1-6}alkylen-C_{5-10}heteroaryl$, $-NR_2-CO-C_{5-10}heteroaryl$, $-CO-OR_2$, $-CONH_2$, $-CO-NR_2OR_2$, $-CO-NR_2R_3$, $-NR_2R_3$, $-N(R_2)(C=O)_qR_2$, $-N(R_2)(C=O)_qNR_2R_3$, $-N(R_2)(C=O)_qOR_2$,$-SO_2NR_2R_3$, $NR_2SO_2R_2$,COR_2,SO_2R_2, $C_{6-10}aryl$, $C_{5-10}heteroaryl$, vòng C_{3-10} dị vòng, hoặc vòng C_{3-10} cacbon; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng R_a; và mỗi R_a độc lập là đơteri, halogen, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, $-CONH_2$,$-SO_2NH_2$,

-NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkoxy, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, -NHSO_2C_{1-6}alkyl, -COC_{1-6}alkyl, -CO-C_{1-6}alkoxy, -NHCO-C_{1-6}alkoxy, -O-OC_{1-6}alkyl, hoặc carboxyl; và mỗi q độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3; hoặc

X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng C_{3-10} cacbon hoặc vòng C_{3-10} dị vòng mà chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi trong số hệ vòng tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, halogen, -CN, -OH, C_{1-6}alkoxy, hoặc C_{1-6}alkyl; hoặc

Mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập được chọn từ -H, đơteri, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -N_3, -NO_2, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -NH-O-C_{1-6}alkyl, -NH-C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkylen, vòng C_{5-10} dị vòng hoặc vòng C_{5-10} cacbon, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, hoặc vòng -C_{3-8} cacbon.

Y được chọn từ O, S, SO, -$(CH_2)_m$CO-$(CH_2)_m$-, -$(CH_2)_m$$SO_2$-$(CH_2)_m$-, hoặc -$(CH_2)_m$-$CR_4R_5$-$(CH_2)_m$-, và m độc lập là 0, 1, 2 hoặc 3;

R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; halogen; -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; C_{1-6}alkoxy; C_{1-6}alkyl; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, carboxyl, oxo, =O, -$CONH_2$, -C_{1-6}alkoxy, -C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylen-COOH, -C_{1-6}alkylen-NH$CONH_2$, -CO-N(C_{1-6}alky)$_2$, -C_{1-6}alkylen-NHCO-C_{1-6}alkyl, -CO-CO-N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-6}alkyl, -$SONH_2$, -SO_2NH_2, -SOC_{1-6}alky, -SO_2C_{1-6}alky, -C_{3-10}dị vòng hoặc -C_{5-10}heteroaryl; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra C=O, vòng C_{3-10} cacbon, hoặc vòng C_{3-10} dị vòng mà chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, halogen, -NH_2, -CN, -OH, -NO_2, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, -SO_2C_{1-6}alkyl, hoặc vòng -C_{3-8} cacbon tùy ý được thế;

Ar_2 được chọn từ C_{6-10}aryl, vòng C_{3-8} cacbon hoặc C_{5-10}heteroaryl mà chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được

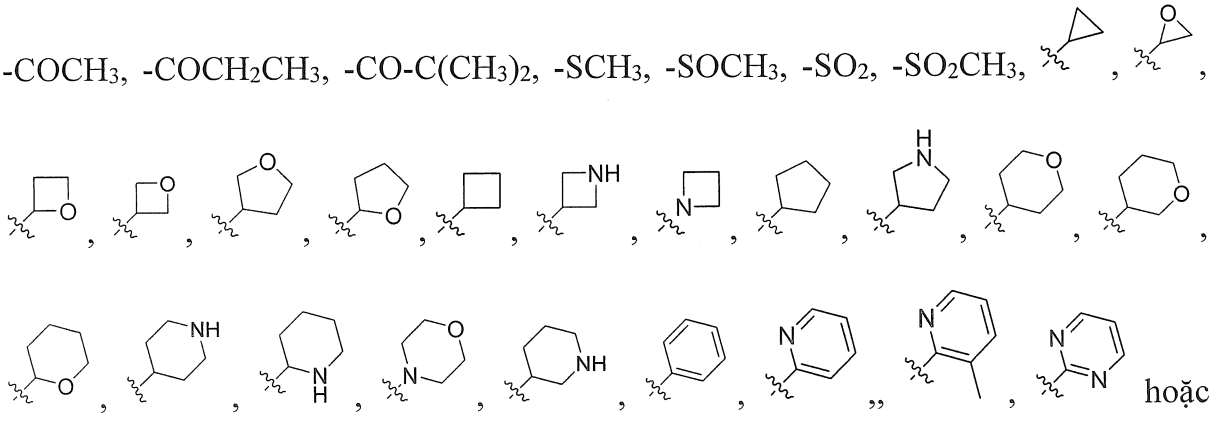
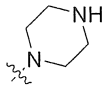
thế độc lập bằng đơteri; halogen; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkoxy; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, hoặc $-SO_2C_{1-6}$alkyl;

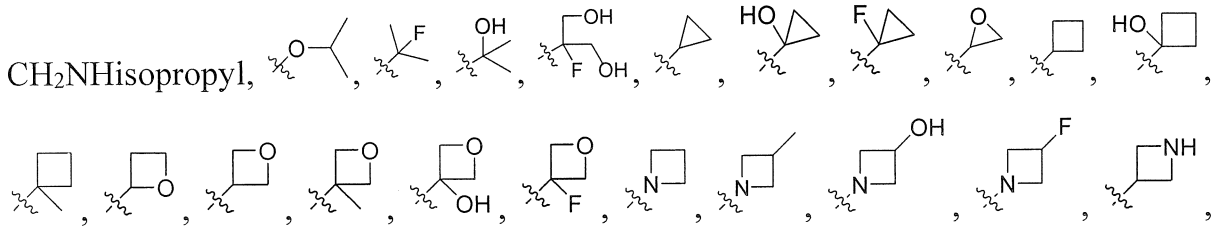
Ar_1 được chọn từ C_{6-10}aryl, vòng C_{3-8} cacbon hoặc C_{5-10}heteroaryl mà chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri; halogen; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkoxy; hoặc C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy độc lập được thế bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, halogen, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl, -NH(C_{1-6}alkyl), -N(C_{1-6}alkyl)$_2$, -S-C_{1-6}alkyl, $-SO_2C_{1-6}$alkyl, hoặc vòng -C_{3-8} cacbon.

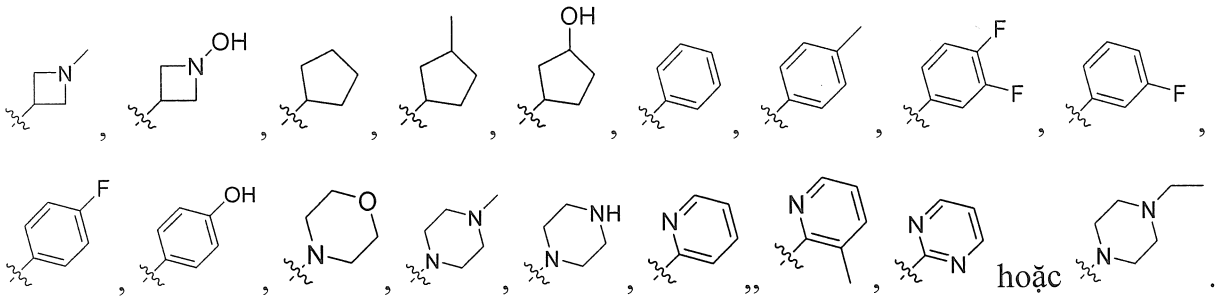
Trong một số trường hợp có công thức VII, R_{Y1} và R_{Y2} độc lập được chọn từ đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-3}alkyl, -S-C_{1-3}alkyl, -SO-C_{1-3}alkyl, $-SO_2$, $-SO_2C_{1-3}$alkyl, C_{1-3}lkyl, C_{1-3}alkoxy, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, aryl có 5 cạnh, aryl có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, hoặc $-SO_2C_{1-3}$alkyl.

trong một số trường hợp có công thức VII, R_{Y1} và R_{Y2} độc lập được chọn từ đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, -N(CH_3)$_2$, -$COCH_3$, -$COCH_2CH_3$, -CO-C(CH_3)$_2$, -SCH_3, -$SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, aryl có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 6 cạnh; và mỗi trong số vòng dị vòng và heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng

đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức VII, R_{Y1} và R_{Y2} độc lập được chọn từ đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$,  hoặc  ; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức VII, R_{Y1} và R_{Y2} độc lập được chọn từ đơteri, -F, -Cl, -CN, metyl, etyl, isopropyl, -NHmetyl, $-COCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2$, $-SO_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-COCH_3$, $-COCH_2CH_3$, $-CO-C(CH_3)_2$, $-CH(F)CH_3$, $-C(F)_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CHOHCH_3$, $-CH_2F$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, -CH2NHmetyl, -CH2NHetyl, -CH2NHpropyl, -CH2NHisopropyl, 



Trong một số trường hợp có công thức VII, mỗi X_1 và X_2 độc lập được chọn từ -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, carboxyl, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, -C_{1-3}alkylen-NR_2R_3, -C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkylen-CO-OR_2, -C_{1-3}alkylen-CO-NR_2R_3, -C_{1-3}alkylen-NR_2CO-NR_2R_3, vòng -C_{1-3}alkylen-C_{3-6} dị vòng, -C_{1-3}alkylen-C_{5-6}heteroaryl, vòng -CO-C_{3-6} dị vòng, vòng -O-C_{3-6} cacbon, -NR_2-C_{1-3}alkylen-NR_2R_3, vòng -NR_2-C_{1-3}alkylen-C_{3-6} dị vòng, -CO-OR_2, -CO-NR_2OR_2, -CO-NR_2R_3, -N(R_2)(C=O)$_q$$R_2$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$NR_2R_3$, -N($R_2$)(C=O)$_q$$OR_2$, -$SO_2NR_2R_3$, -$NR_2SO_2R_2$, -$COR_2$, hoặc -$SO_2R_2$; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng R_a; và mỗi R_a độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, -$CONH_2$,-SO_2NH_2, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -C_{1-3}alkyl, -C_{1-3}alkoxy, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2C_{1-3}alkyl, -$NHSO_2C_{1-3}$alkyl, -COC_{1-3}alkyl, -CO-C_{1-3}alkoxy, -NHCO-C_{1-3}alkoxy, -O-OC_{1-3}alkyl, hoặc carboxyl.

Trong một số trường hợp có công thức VII, mỗi X_1 và X_2 độc lập được chọn từ -H, đơteri, -F, -Cl, -CN, -OH, $-NH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng R_a; và R_a độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, oxo, -$CONH_2$, -SO_2NH_2, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy hoặc carboxyl.

Trong một số trường hợp có công thức VII, X_1 và X_2 độc lập được chọn từ -H, metyl, etyl, hoặc $-CF_3$.

Trong một số trường hợp có công thức VII, cả X_1 và X_2 là -H.

Trong một số trường hợp có công thức VII, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6

cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 8 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 được chọn từ N, O hoặc S; trong đó mỗi trong số hệ vòng tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, hoặc C_{1-3}alkyl.

Trong một số trường hợp có công thức VII, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 được chọn từ N hoặc O; trong đó mỗi trong số hệ vòng tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức VII, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, hoặc vòng cacbon có 5 cạnh, trong đó mỗi trong số hệ vòng tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, metyl hoặc etyl.

Trong một số trường hợp có công thức VII, X_1 kết hợp với X_2, để tạo ra vòng có cầu có 5 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức VII, mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập được chọn từ -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{2-4}alkenyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -NH-O-C_{1-3}alkyl, -NH-C_{1-3}alkylen-O-C_{1-3}alkylen, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, vòng dị vòng có 9 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, hoặc vòng cacbon có 9 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức VII, mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập được chọn từ -H, đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-N_3$, $-NO_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-NHOCH_3$, $-NHOCH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_3$, $-NHOCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2OCH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHOCH(CH_3)_2$, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng đơteri, -F, -Cl, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức VII, mỗi trong số R_2 và R_3 độc lập được chọn từ -H, đơteri, -F, -Cl, -CN, -OH, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CD_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CD_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CD_3)$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CD_3)_2$, -CH$_2$NHmetyl, -CH$_2$NHetyl, -CH$_2$NHpropyl, hoặc -CH$_2$NHisopropyl.

Trong một số trường hợp có công thức VII, q là 0 hoặc 1.

Trong một số trường hợp có công thức VII, Y được chọn từ O, $-(CH_2)_mCO-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mSO_2-(CH_2)_m-$, hoặc $-(CH_2)_m-CR_4R_5-(CH_2)_m-$.

Trong một số trường hợp có công thức VII, m là 0 hoặc 1.

Trong một số trường hợp có công thức VII, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; C_{1-3}alkoxy; C_{1-3}alkyl; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, $-C_{1-3}$alkoxy, $-C_{1-3}$alkyl, $-C_{1-3}$alkylen-O-C_{1-3}alkyl, $-C_{1-3}$alkylen-COOH, $-C_{1-3}$alkylen-$NHCONH_2$, -CO-N(C_{1-3}alky)$_2$, $-C_{1-3}$alkylen-NHCO-C_{1-3}alkyl, -CO-CO-N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -CO-C_{1-3}alkyl, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, -SOC_{1-3}alky, $-SO_2C_{1-3}$alky, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, hoặc heteroaryl có 6 cạnh; và mỗi trong

số heteroaryl chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng cacbon có 6 cạnh, vòng cacbon có 7 cạnh, vòng cacbon có 8 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 8 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2C_{1-3}alkyl, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh tùy ý được thế.

Trong một số trường hợp có công thức VII, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-NHOCH_2CH_3$, $-CH_2-NHCONH_2$, $-CO-N(CH_3)_2$, $-CH_2-NHCO-C_{1-3}$alkyl, $-CO-CH_3$, $-SONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, vòng dị vòng có 3 cạnh mà chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; hoặc

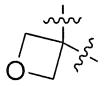
R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, hoặc vòng dị vòng có 5 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O; và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh tùy ý được thế.

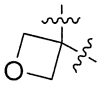
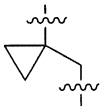
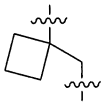
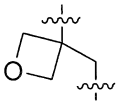
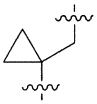
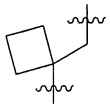
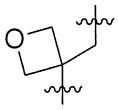
Trong một số trường hợp có công thức VII, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ -H; đơteri; -F, -Cl, -Br, -I, -CN; cacbonyl; =O; oxo; carboxyl; metyl; etyl; propyl; isopropyl;

metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy hoặc isopropoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, $-CONH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, hoặc -NHisopropyl; hoặc

R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, và mỗi trong số vòng dị vòng chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ O; và mỗi trong số đó độc lập là đơteri, -F, -Cl, -Br, $-NH_2$, -CN, -OH, cacbonyl, =O, oxo, carboxyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl, -NHetyl, -NHpropyl, hoặc –Nhisopropyl tùy ý được thế.

Trong một số trường hợp có công thức VII, R_4 và R_5 độc lập được chọn từ –H, đơteri, -F, metyl, $-CH_2D$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CF_3$, hoặc

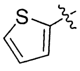
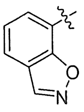
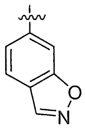
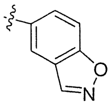
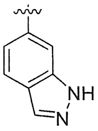
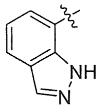
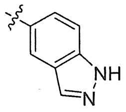
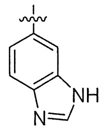
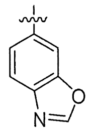
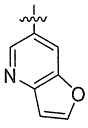
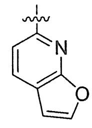
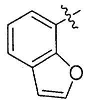
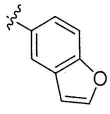
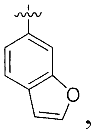
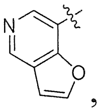
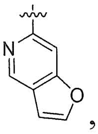
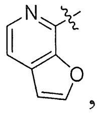
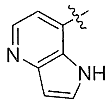
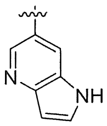
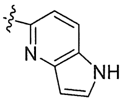
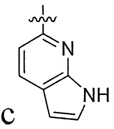
R_4 kết hợp với R_5, để tạo ra xyclopropyl, xyclobutyl, hoặc  .

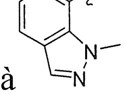
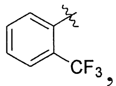
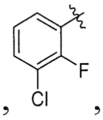
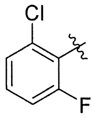
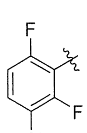
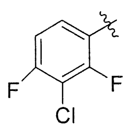
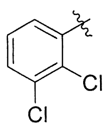
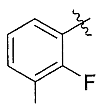
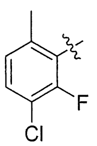
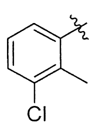
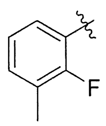
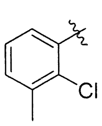
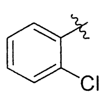
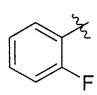
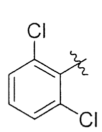
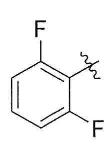
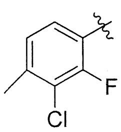
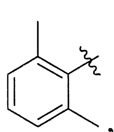
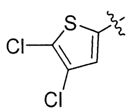
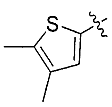
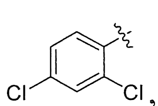
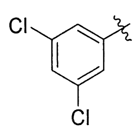
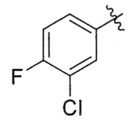
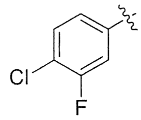
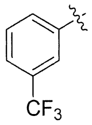
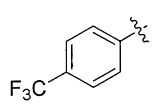
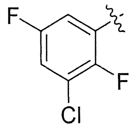
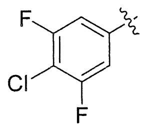
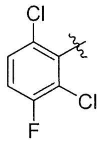
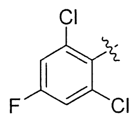
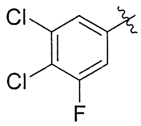
Trong một số trường hợp có công thức VII, Y được chọn từ O, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2CF_2-$, $-CF_2-$, $-CF_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CF_3)-$, -CO-, $-SO_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CH_2-SO_2-$, $-CO-CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,.  ,  , hoặc  .

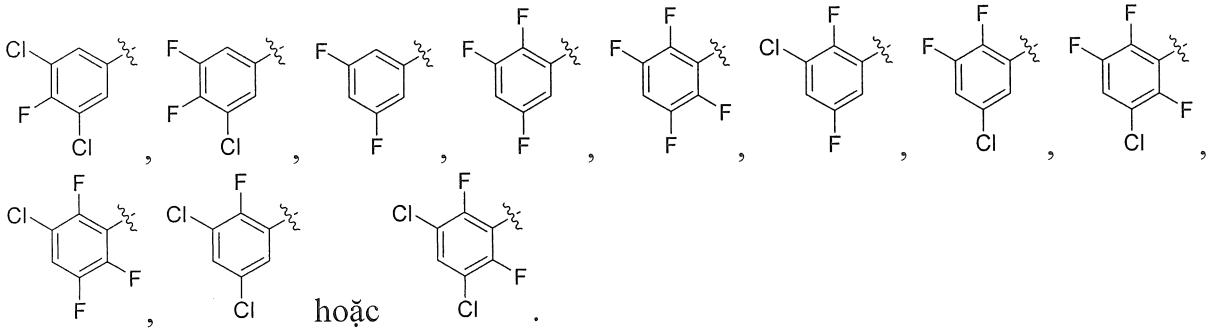
Trong một số trường hợp có công thức VII, Ar_2 là aryl có 6 cạnh, aryl có 7 cạnh, aryl có 8 cạnh, aryl có 9 cạnh, vòng dị vòng có 3 cạnh, vòng dị vòng có 4 cạnh, vòng dị vòng có 5 cạnh, vòng dị vòng có 6 cạnh, vòng dị vòng có 7 cạnh, vòng dị vòng có 8 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh, heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, heteroaryl có 8 cạnh, hoặc heteroaryl có 9 cạnh; mỗi trong số heteroaryl chứa 1, 2, 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, -NHmetyl,

-NHetyl, -NHpropyl, -NHisopropyl, $-N(CH_3)_2$,$-SCH_3$, $-SO_2CH_3$, hoặc vòng cacbon có 3 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức VII, Ar_2 là aryl có 6 cạnh, heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroaryl có 9 cạnh, và mỗi trong số heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, cacbonyl, =O, oxo, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$.

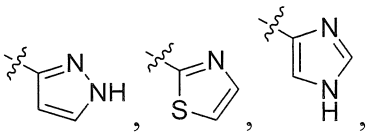
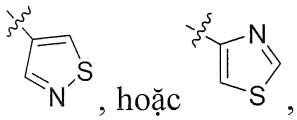
Trong một số trường hợp có công thức VII, Ar_2 là phenyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , hoặc  , và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, -F, -Cl, -Br, -CN, -OH, $-NH_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$.

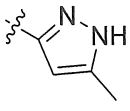
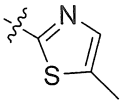
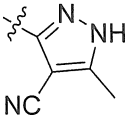
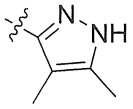
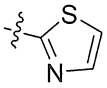
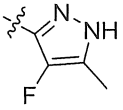
Trong một số trường hợp có công thức VII, Ar_2 là  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



Trong một số trường hợp có công thức VII, Ar_1 là heteroaryl có 5 cạnh heteroaryl có 6 cạnh, heteroaryl có 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 8 cạnh; mỗi trong số heteroaryl chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và mỗi trong số đó tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; $-NO_2$; cacbonyl; =O; oxo; C_{1-3}alkyl; C_{1-3}alkoxy; hoặc C_{1-3}alkyl hoặc C_{1-3}alkoxy độc lập được thế bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, -CN, -OH, $-NO_2$, carboxyl, oxo, =O, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, -NH(C_{1-3}alkyl), -N(C_{1-3}alkyl)$_2$, -S-C_{1-3}alkyl, -SO_2C_{1-3}alkyl, vòng cacbon có 3 cạnh, vòng cacbon có 4 cạnh, vòng cacbon có 5 cạnh, hoặc vòng cacbon có 6 cạnh.

Trong một số trường hợp có công thức VII, Ar_1 là heteroaryl có 5 cạnh mà chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc S, và tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OH; $-NH_2$; cacbonyl; =O; oxo; metyl; etyl; propyl; isopropyl; metoxy; etoxy; propoxy; isopropoxy; $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2D$, CHD_2, $-CD_3$, $-CH_2NH$metyl, $-CH_2NH$etyl, $-CH_2NH$propyl, $-CH_2NH$isopropyl, $-CH_2N(CH_3)_2$.

Trong một số trường hợp có công thức VII, Ar_1 is  ,  , hoặc , và tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều trong số đơteri, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, $-NH_2$, cacbonyl, =O, oxo, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc isopropoxy.

Trong một số trường hợp có công thức VII, Ar_1 là  ,  ,  ,  ,  hoặc  .

Sáng chế còn đề xuất một số giải pháp kỹ thuật ưu tiên liên quan đến hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, hoặc muối dược dụng của nó, và hợp chất này bao gồm nhóm bao gồm:

1.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
2.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
3.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylic
4.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-(thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
5.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
6.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
7.	axit 4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((1-metyl-1H-indazol-7-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
8.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
9.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclopropyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
10.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
11.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-cloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
12.	axit (2R,4R)-1-(2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
13.	axit (2R,4R)-1-(2,6-dimetylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
14.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
15.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
16.	axit (2R,4R)-1-(2-floro-3-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

17.	axit (2R,4R)-1-(2,6-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
18.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-4-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
19.	axit (2R,4R)-1-(4-cloro-3-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
20.	axit (2R,4R)-1-(3,5-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
21.	axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(3-(trifloromethyl)benzyl)piperidin-4-carboxylic
22.	axit (2R,4R)-1-(3,4-dicloro-5-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
23.	axit (2R,4R)-1-(3,5-dicloro-4-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
24.	axit (2R,4R)-1-(3,5-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
25.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
26.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
27.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,4-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
28.	axit (2S,4S)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
29.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
30.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
31.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
32.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
33.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
34.	axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl)benzyl)piperidin-4-carboxylic
35.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
36.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-(2,6-difloro-3-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)benzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
37.	axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl)benzoyl)piperidin-4-carboxylic
38.	axit (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)axetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
39.	axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-

	carboxylic
40.	axit (2R,4R)-1-((R)-1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
41.	axit (2R,4R)-1-((S)-1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
42.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
43.	axit (2R,4R)-1-(2,6-diclorophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
44.	axit (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)-2-oxoetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
45.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
46.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
47.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
48.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-florooxetan-3-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
49.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
50.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
51.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
52.	axit 1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
53.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diclorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
54.	axit 1-(2,3-diclorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
55.	axit 1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
56.	axit 1-(2,3-diflorophenetyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
57.	axit 1-(2,3-diclorophenetyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
58.	axit 1-(3-cloro-2,6-diflorophenetyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
59.	axit 1-(2,6-diclorophenetyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

60.	axit 1-(2,4-diclorophenetyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
61.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
62.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
63.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isopropyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
64.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(difloromethyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
65.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
66.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
67.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
68.	axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
69.	axit 4-((4-axetyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
70.	axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
71.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
72.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
73.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
74.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
75.	axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
76.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
77.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
78.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

79.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
80.	(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
81.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
82.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-3,4-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
83.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-floro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
84.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4,5-dicloro-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
85.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isobutyryl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
86.	axit 2-(((2R,4R)-4-carboxy-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)isonicotinic
87.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(dimetylcarbamoyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
88.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
89.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
90.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
91.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
92.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
93.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
94.	axit (2R,4R)-4-((6-((1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(2-floropropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
95.	axit (1R,5S)-8-(3-cloro-2-florobenzyl)-3-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-carboxylic
96.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((4-floro-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
97.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-(trifloromethyl)piperidin-4-carboxylic
98.	axit 4-(3-cloro-2-florobenzyl)-7-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-4-azaspiro[2,5]octan-7-carboxylic

99.	axit (2R,4S)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
100.	axit (2R,4R)-1-(2-cloro-6-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
101.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-xyano-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
102.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-((4,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
103.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-((4-xyano-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
104.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
105.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
106.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
107.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
108.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
109.	axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((S)-1-(2-(trifloromethyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic
110.	axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((R)-1-(2-(trifloromethyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic
111.	axit (S)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2-(trifloromethyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic
112.	axit (S)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
113.	axit (R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
114.	axit (R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2-(trifloromethyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic
115.	axit 4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(2-(trifloromethyl)phenyl)propan-2-yl)piperidin-4-carboxylic
116.	axit 4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2-(trifloromethyl)phenyl)xyclopropyl)piperidin-4-carboxylic
117.	axit 4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-(2-(trifloromethyl)phenyl)oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxylic
118.	axit 1-((3-cloro-2-florophenyl)difloromethyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
119.	axit (R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)-2,2,2-trifloroetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

120.	axit (S)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)-2,2,2-trifloroetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
121.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzoyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
122.	axit (2R,4R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(trifloromethyl)benzyl)piperidin-4-carboxylic
123.	axit (2R,4R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(trifloromethyl)benzoyl)piperidin-4-carboxylic
124.	axit (2R,4R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylic
125.	axit (2R,4R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-((S)-1-(2-(trifloromethyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic
126.	axit (2R,4R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-((R)-1-(2-(trifloromethyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic
127.	axit (2R,4R)-1-((3-cloro-2-florophenyl)sulfonyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
128.	axit (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclopropyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
129.	axit (2R,4R)-1-((3-cloro-2-florophenyl)difloromethyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
130.	axit (2R,6R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylic
131.	axit (3R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-carboxylic
132.	axit (2R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
133.	axit (2R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
134.	axit 1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
135.	axit (2R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
136.	axit (2R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
137.	axit 1-(3-cloro-2,4-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
138.	axit (2R)-1-(3-cloro-2,4-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
139.	axit (2R)-1-(3-cloro-2,4-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
140.	axit 1-(2,3-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
141.	axit (2R)-1-(2,3-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
142.	axit (2R)-1-(2,3-diclorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

143.	axit 1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
144.	axit (2R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
145.	axit (2R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
146.	axit 1-(3-cloro-2-floro-6-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
147.	axit (2R)-1-(3-cloro-2-floro-6-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
148.	axit (2R)-1-(3-cloro-2-floro-6-metylbenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
149.	axit 1-(3-cloro-2-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
150.	axit (2R)-1-(3-cloro-2-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
151.	axit (2R)-1-(3-cloro-2-metylbenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
152.	axit 4-((6-((1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(2-floro-3-metylbenzyl)piperidin-4-carboxylic
153.	axit (2R)-4-((6-((1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(2-floro-3-metylbenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
154.	axit (2R)-4-((6-((1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-etyl-1-(2-floro-3-metylbenzyl)piperidin-4-carboxylic
155.	axit 4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
156.	axit (2R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
157.	(2R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
158.	axit 1-(2,6-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
159.	axit (2R)-1-(2,6-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
160.	axit (2R)-1-(2,6-diclorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
161.	axit 1-(2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
162.	axit (2R)-1-(2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
163.	axit (2R)-1-(2,6-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
164.	axit 1-(3-cloro-2-floro-4-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
165.	axit (2R)-1-(3-cloro-2-floro-4-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

166.	axit (2R)-1-(3-cloro-2-floro-4-metylbenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
167.	axit 1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)propan-2-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
168.	axit (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)propan-2-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
169.	axit (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)propan-2-yl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
170.	axit 1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclopropyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
171.	axit (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclopropyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
172.	axit 1-(3-(3-cloro-2-florophenyl)oxetan-3-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
173.	axit (2R,4R)-1-(3-(3-cloro-2-florophenyl)oxetan-3-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
174.	axit (2R,4R)-1-(3-(3-cloro-2-florophenyl)oxetan-3-yl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
175.	axit 1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclobutyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
176.	axit (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclobutyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
177.	axit (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclobutyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
178.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
179.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
180.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
181.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
182.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
183.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
184.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-

	metylpiperidin-4-carboxylic
185.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
186.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
187.	axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-3-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
188.	axit 4-((4-(azetidin-3-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
189.	axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-3-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
190.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(1-metylazetidin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
191.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(1-metylazetidin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
192.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(1-metylazetidin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
193.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
194.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((4-etyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
195.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isopropyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
196.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-isopropyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
197.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclopropyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
198.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclopropyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
199.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
200.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
201.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-phenylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
202.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-

	3-yl)amino)-4-phenylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
203.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-phenylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
204.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
205.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
206.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
207.	axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
208.	axit 4-((4-(azetidin-1-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
209.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(difloromethyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
210.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(difloromethyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
211.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(trifloromethyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
212.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(trifloromethyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
213.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(trifloromethyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
214.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
215.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
216.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
217.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclobutyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
218.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclobutyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
219.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclobutyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
220.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-3-floro-6-((5-metyl-1H-

	pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
221.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
222.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
223.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-xyano-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
224.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-cloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
225.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
226.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-xyano-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
227.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-cloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
228.	axit (2S)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
229.	axit 1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
230.	axit 1-(difloro(2-(trifloromethyl)phenyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
231.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-floro-6-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
232.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-floro-4-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
233.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
234.	axit (2R,4R)-1-((4,5-diclorothiophen-2-yl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
235.	axit (2R,4R)-1-((4,5-dimetylthiophen-2-yl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
236.	axit (3R,4S)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-carboxylic
237.	axit (2R,4R)-1-((3-cloro-2-florophenyl)difloromethyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
238.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-carboxylic
239.	axit (3S,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-carboxylic
240.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-floroxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
241.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(metylamino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

242.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isopropoxy-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
243.	axit (2R,4R)-1-(((3-cloro-2-florophenyl)sulfonyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
244.	axit 1-(1-(3,5-diclorophenyl)xyclopropyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
245.	axit 1-(3-(3,5-diclorophenyl)oxetan-3-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
246.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-4,5-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
247.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
248.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
249.	axit 1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
250.	axit 1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
251.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
252.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
253.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
254.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diclorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
255.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
256.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
257.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
258.	axit 1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
259.	axit 1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
260.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

261.	(2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
262.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-etyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
263.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-etyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
264.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((6-etyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
265.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-metyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
266.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-metyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
267.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-metyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
268.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-isopropyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
269.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-isopropyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
270.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-isopropyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
271.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclopropyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
272.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclopropyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
273.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclopropyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
274.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
275.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
276.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
277.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-phenylpyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
278.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-phenylpyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
279.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-phenylpyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
280.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclopropyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

281.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclopropyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
282.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclopropyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
283.	axit (2R,4R)-4-((6-(azetidin-1-yl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
284.	axit 4-((6-(azetidin-1-yl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
285.	axit (2R,4R)-4-((6-(azetidin-1-yl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
286.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-(difloromethyl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
287.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-(difloromethyl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
288.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-(difloromethyl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
289.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(trifloromethyl)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
290.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(trifloromethyl)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
291.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(trifloromethyl)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
292.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclobutyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
293.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclobutyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
294.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclobutyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
295.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclobutyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
296.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclobutyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
297.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclobutyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
298.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyano-5-floro-2-((5-metyl-1H-

	pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic
299.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyano-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
300.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyano-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
301.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
302.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
303.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
304.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(oxetan-3-yl)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
305.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(oxetan-3-yl)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
306.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(oxetan-3-yl)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
307.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
308.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((5-metyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
309.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-floro-3-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-1,2,4-triazin-5-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
310.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
311.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
312.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((6-floro-3-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-1,2,4-triazin-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
313.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
314.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
315.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-floro-3-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-1,2,4-triazin-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
316.	axit (2R)-1-(((3-cloro-2-florophenyl)sulfonyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
317.	axit (2R)-1-((1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclopropyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
318.	axit (2R)-1-((1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclobutyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-

	metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
319.	axit (2R)-1-((3-(3-cloro-2-florophenyl)oxetan-3-yl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
320.	axit (2R)-1-(1-(3-cloro-2-florobenzyl)xyclopropyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
321.	axit (2R)-1-(1-(3-cloro-2-florobenzyl)xyclobutyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
322.	axit (2R)-1-(3-(3-cloro-2-florobenzyl)oxetan-3-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
323.	axit (2R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)-2,2-difloroetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
324.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(metylamino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
325.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isopropoxy-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
326.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-floroxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
327.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxyetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
328.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
329.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
330.	axit (2R,4R)-1-(2,3-diclorophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
331.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
332.	axit (2R,4R)-1-(2,4-diclorophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
333.	axit (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)-2,2-difloroetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
334.	axit (2R,4R)-1-((1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclopropyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
335.	axit (2R,4R)-1-((1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclobutyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
336.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-floro-1,3-dihydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-

	yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
337.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-(trifloromethyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
338.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-morpholinopyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
339.	axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylic
340.	axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(1-metylazetidin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylic
341.	axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylic
342.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
343.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
344.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((4-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
345.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(trifloromethoxy)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
346.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(trifloromethoxy)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
347.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-(trifloromethyl)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
348.	axit 1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((4-etyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
349.	axit 4-((4-axetyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)piperidin-4-carboxylic
350.	axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
351.	axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
352.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-floro-3-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
353.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
354.	axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3-cloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-

	carboxylic
355.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
356.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
357.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
358.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3'-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
359.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,3'-dimetyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
360.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
361.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-cloro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
362.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-cloro-3-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
363.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-cloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
364.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-(2,6-difloro-3-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)benzyl)piperidin-4-carboxylic
365.	axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
366.	axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
367.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
368.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
369.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-(1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
370.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
371.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

372.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
373.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
374.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
375.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
376.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
377.	axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
378.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
379.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
380.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
381.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
382.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
383.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-metyl-5-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
384.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
385.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
386.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
387.	axit 4-((4-axetyl-3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
388.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
389.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
390.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

391.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
392.	axit 4-((4-axetyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
393.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
394.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
395.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
396.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
397.	axit 4-((4-axetyl-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
398.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
399.	axit 4-((4-axetyl-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
400.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
401.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
402.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-(1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
403.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
404.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
405.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
406.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
407.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,4,5-trimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
408.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
409.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
410.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
411.	axit 4-((4-axetyl-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
412.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

413.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
414.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
415.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
416.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
417.	axit 4-((4-axetyl-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic
418.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
419.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
420.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
421.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
422.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
423.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3,4,5-trimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
424.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
425.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
426.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
427.	axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
428.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
429.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
430.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
431.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
432.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
433.	axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
434.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3-floro-5-metyl-6-((5-

	metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
435.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
436.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
437.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-((R)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
438.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-((S)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
439.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
440.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
441.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5'-floro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
442.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
443.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5'-floro-3-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
444.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5'-floro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[3,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
445.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyridazin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
446.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
447.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
448.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
449.	axit 6-(((2R,4R)-4-carboxy-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-3-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)isonicotinic acid
450.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(dimetylcarbamoyl)-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-

	carboxylic
451.	axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-cacbonyl)-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
452.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
453.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
454.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
455.	axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
456.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-isobutyryl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
457.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-pivaloylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
458.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-floro-5'-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
459.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
460.	(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
461.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-isobutyryl-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
462.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-pivaloylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
463.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isobutyryl-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
464.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-pivaloylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
465.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-((R)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
466.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-((S)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-

	carboxylic
467.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3',5'-difloro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
468.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
469.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3',5'-difloro-3-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
470.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3',5'-difloro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[3,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
471.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyridazin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
472.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
473.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
474.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
475.	axit 2-(((2R,4R)-4-carboxy-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)isonicotinic acid
476.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(dimetylcarbamoyl)-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
477.	axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-cacbonyl)-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
478.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
479.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
480.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-isobutyryl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
481.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-pivaloylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

482.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-((R)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
483.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-((S)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
484.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-floro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[3,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
485.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyridazin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
486.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
487.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
488.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
489.	axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-cacbonyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
490.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-pivaloylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
491.	axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic
492.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,4-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
493.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-hydroxy-6-((3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
494.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(2,2,2-trifloroaxetyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
495.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxetane-3-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic
496.	axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-(2-floro-5-((5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)amino)benzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Phương pháp điều chế

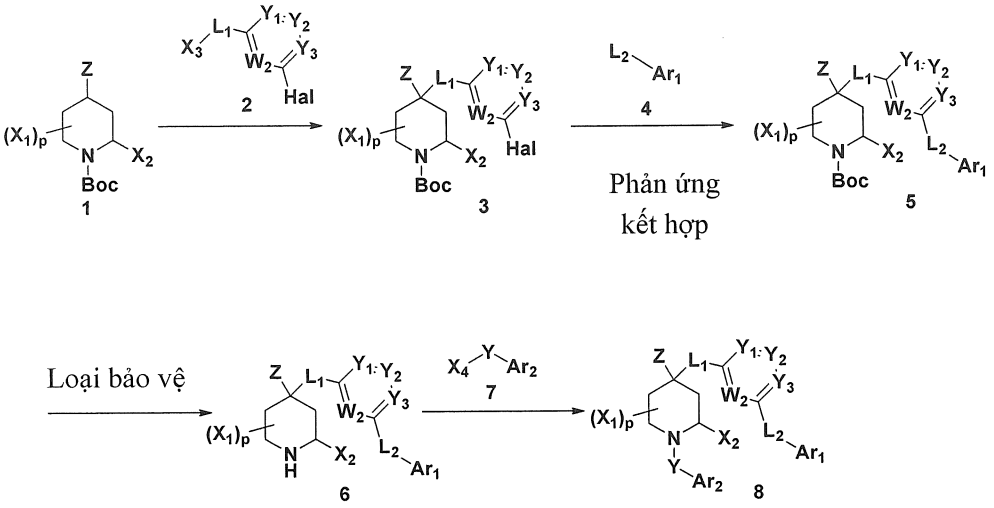
Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo một số cách đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả dưới đây hoặc các biến thể của chúng như được đánh giá bởi

người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây bằng cách kết hợp toàn bộ nội dung của các tài liệu tham khảo này.

Phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây sau đó được dự định minh họa sáng chế, mà không giới hạn đối tượng của nó và phạm vi của hợp chất được yêu cầu bảo hộ đối với các ví dụ này. Ở đây quá trình điều chế các hợp chất ban đầu không được mô tả, chúng có thể mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế tương tự đối với hợp chất hoặc phương pháp đã biết được mô tả ở đây. Hợp chất có công thức bất kỳ được mô tả ở đây có thể được tổng hợp bằng cách tham khảo đến các phương pháp được minh họa trong các sơ đồ dưới đây. Như được thể hiện ở đây, hợp chất cuối cùng là sản phẩm có cùng công thức cấu trúc được mô tả dưới dạng công thức bất kỳ. Cần hiểu rằng hợp chất bất kỳ có các công thức có thể được điều chế bằng cách chọn các chất phản ứng thích hợp bằng cách thế thích hợp. Dung môi, nhiệt độ, áp suất, và các điều kiện phản ứng khác có thể dễ dàng được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Nhóm bảo vệ được thao tác theo các phương pháp tiêu chuẩn về tổng hợp hữu cơ (T. W. Green và P. G. M. Wuts (1999) Protective Groups in Organic Synthesis, xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Sons). Các nhóm này được loại bỏ ở giai đoạn nhất định của quá trình tổng hợp hữu cơ bằng cách sử dụng phương pháp mà rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Cho mục đích minh họa, sơ đồ 1, 2 và 3 thể hiện phương pháp tổng hợp chung để điều chế hợp chất được mô tả ở đây. Để mô tả chi tiết hơn từng bước phản ứng riêng rẽ, xem phần ví dụ dưới đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá rằng các con đường tổng hợp khác có thể được sử dụng để tổng hợp hợp chất. Ngoài ra, nhiều hợp chất được điều chế bằng các phương pháp được mô tả dưới đây có thể được cải biến thêm theo sáng chế này bằng cách sử dụng hóa học thông thường đã biết người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

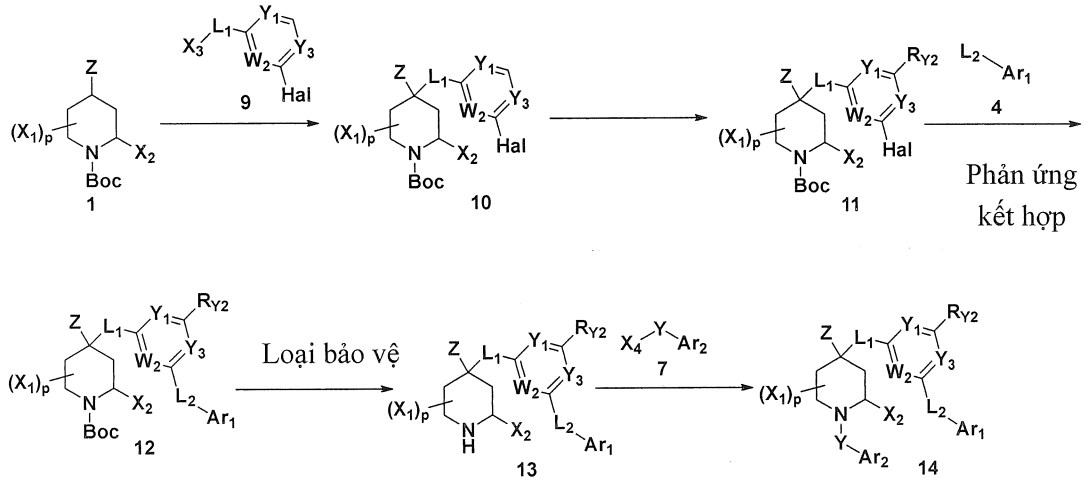
Sơ đồ 1



Con đường chung đối với hợp chất được minh họa trong sáng chế được mô tả trong sơ đồ 1, ở đó các phần tử thế L_1, L_2, Y, Y_1, Y_2, Y_3, p, X_1, X_2, Ar_1, Ar_2, và Z v.v. được xác định trước đó trong bản mô tả hoặc nhóm chức mà có thể được chuyển hóa thành các phần tử thế cuối cùng mong muốn. Phần tử thế Hal là halogenua, và X_3 và X_4 là nhóm dời chuyển chẳng hạn như halogenua hoặc OH mà có thể dễ dàng được chuyển hóa thành nhóm dời chuyển chẳng hạn như triflat hoặc tosylat.

Như được mô tả trong sơ đồ 1, phản ứng thế ưa nhân của 1 với benzyl halogenua dị vòng thơm 2 để tạo ra 3. Paladi xúc tác phản ứng kết hợp chéo của 3 và 4 có thể tạo ra 5. Phản ứng loại bảo vệ của 5 tạo ra 6. Phản ứng thế ưa nhân hoặc ngưng tụ của 6 với 7 có thể được yêu cầu để thu được sản phẩm cuối 8.

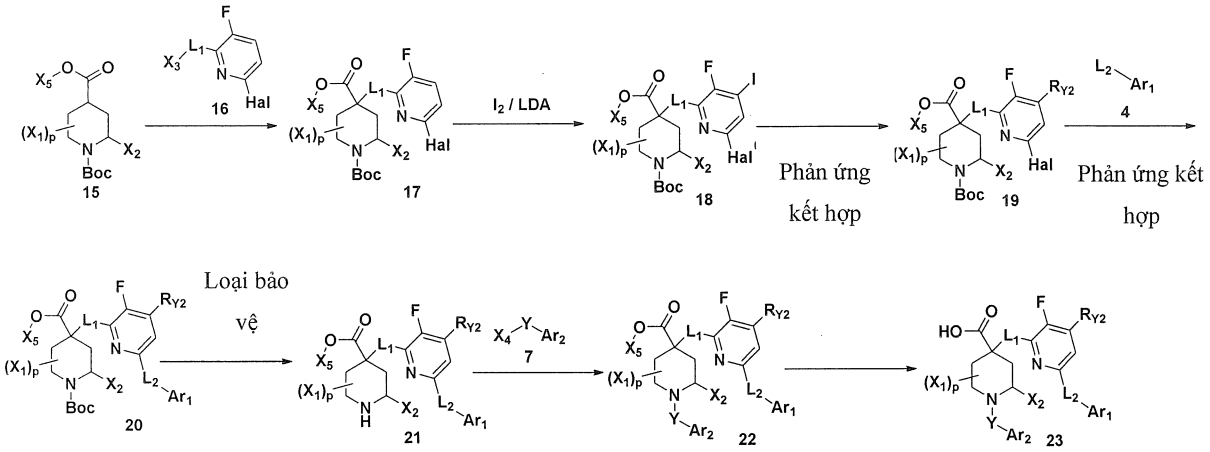
Sơ đồ 2



Con đường chung đối với hợp chất được minh họa trong sáng chế được mô tả trong sơ đồ 2, ở đó các phần tử thế L_1, L_2, Y, Y_1, Y_2, Y_3, p, X_1, X_2, Ar_1, Ar_2, R_{Y2} và Z v.v. được xác định trước đó trong bản mô tả hoặc nhóm chức mà có thể được chuyển hóa thành các phần tử thế cuối cùng mong muốn. Phần tử thế Hal là halogenua, và X_3 và X_4 là nhóm dời chuyển chẳng hạn như halogenua hoặc OH mà có thể dễ dàng được chuyển hóa thành nhóm dời chuyển chẳng hạn như triflat hoặc tosylat.

Như được mô tả trong sơ đồ 2, 10 phản ứng với chất phản ứng ưa nhân để tạo ra 11 ở điều kiện kiềm, bằng cách sử dụng kiềm chẳng hạn như lithi diisopropylamit (LDA), lithi bis(trimetylsilyl)amit (HMDSLi) v.v. Phương pháp tổng hợp có các bước khác được thể hiện trong sơ đồ 1.

Sơ đồ 3



Con đường chung đối với hợp chất được minh họa trong sáng chế được mô tả trong sơ đồ 2, ở đó các phần tử thế L_1, L_2, Y, Y_1, Y_2, Y_3, p, X_1, X_2, Ar_1, Ar_2, R_{Y2} và Z v.v. được xác định trước đó trong bản mô tả hoặc nhóm chức mà có thể được chuyển hóa thành các phần tử thế cuối cùng mong muốn. Phần tử thế Hal là halogenua, và X_3 và X_4 là nhóm dời chuyển chẳng hạn như halogenua hoặc OH mà có thể dễ dàng được chuyển hóa thành nhóm dời chuyển chẳng hạn như triflat hoặc tosylat. X_5 là nhóm bảo vệ, C1-C4 alkyl mạch ngắn, PMB v.v.

Cần đánh giá rằng các con đường tổng hợp khác có thể có sẵn trong thực hành sáng chế.

Sáng chế còn được minh họa bằng các ví dụ dưới đây, mà có thể được tổng hợp và phân lập dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới dạng muối.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa lượng cho hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, và ít nhất một tá dược dược dụng. Trong dược phẩm, hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, ở tỷ lệ khối lượng so với tá dược nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001 đến khoảng 10.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, và/hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc.

Theo một số phương án, thuốc do đó được điều chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư hoặc bệnh ung thư di căn.

Theo một số phương án, thuốc do đó được điều chế có thể được sử dụng làm chất ức chế chọn lọc Aurora A.

Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư vùng đầu cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u lympho không Hodgkin, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án được ưu tiên, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính, bệnh ung thư cổ tử cung, hoặc bệnh ung thư vùng đầu cổ.

Ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, và/hoặc dược phẩm được mô tả ở đây, mà để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư di căn.

Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh

ung thư vùng đầu cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u lympho không Hodgkin, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính, bệnh ung thư cổ tử cung, hoặc bệnh ung thư vùng đầu cổ.

Ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, và/hoặc dược phẩm được mô tả ở đây, mà được sử dụng làm chất ức chế chọn lọc Aurora A.

Ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, và/hoặc dược phẩm được mô tả ở đây, mà được sử dụng làm thuốc.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh nhân có tình trạng bệnh mà được điều tiết bởi hoạt tính của Aurora A, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng cho hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, và/hoặc dược phẩm được mô tả ở trên.

Theo một số phương án, tình trạng bệnh được điều tiết bởi hoạt tính của Aurora A là bệnh ung thư.

Theo một số phương án, tình trạng bệnh được điều tiết bởi hoạt tính của Aurora A là bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư vùng đầu cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u lympho không Hodgkin, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính, bệnh ung thư cổ tử cung, hoặc bệnh ung thư vùng đầu cổ.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính, bệnh ung

thư cổ tử cung, bệnh ung thư vùng đầu cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, hoặc u lympho không Hodgkin ở động vật có vú bao gồm bước dùng cho động vật có vú cần điều trị lượng hữu hiệu ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, và/hoặc dược phẩm được mô tả ở trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "halogen", được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ ra khác, nghĩa là floro, cloro, bromo hoặc iodo. Nhóm halogen được ưu tiên bao gồm F, Cl và Br. Thuật ngữ "haloC_{1-6}alkyl", "haloC_{2-6}alkenyl", "haloC_{2-6}alkynyl" và "haloC_{1-6}alkoxy" nghĩa là C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl hoặc C_{1-6}alkoxy trong đó một hoặc nhiều (cụ thể, từ 1 đến 3) nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen, đặc biệt là nguyên tử flo hoặc clo. Theo một số phương án, được ưu tiên là nhóm floroC_{1-6}alkyl, floroC_{2-6}alkenyl, floroC_{2-6}alkynyl và floroC_{1-6}alkoxy, cụ thể là floroC_{1-3}alkyl, ví dụ, CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CH_2F, CH_2CHF_2, CH_2CF_3 và nhóm floroC_{1-3}alkoxy, ví dụ, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OCH_2CH_2F, OCH_2CHF_2 hoặc OCH_2CF_3, và cụ thể nhất là CF_3, OCF_3 và $OCHF_2$.

Được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ ra khác, alkyl bao gồm gốc hydrocacbon hóa trị một bão hòa có gốc mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng. Ví dụ, gốc alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, xyclobutyl, n-pentyl, 3- (2-metyl) butyl, 2-pentyl, 2-metylbutyl, neopentyl, xyclopentyl, n- hexyl, 2-hexyl, 2-metylpentyl và xyclohexyl. Tương tự, C_{1-8}, như trong C_{1-8}alkyl được định nghĩa để xác định là có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử cacbon khi sắp xếp ở dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Alkylen nghĩa là nhóm hai chức thu được bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro khỏi nhóm alkyl mà được định nghĩa ở trên. Ví dụ, metylen (nghĩa là, $-CH_2-$), etylen (nghĩa là, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH(CH_3)-$) và propylen (nghĩa là, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(-CH_2-CH_3)-$ hoặc $-CH_2-CH(CH_3)-$).

Nhóm alkenyl và alkynyl bao gồm alken và alkyn chuỗi mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng. Tương tự, "C_{2-8}alkenyl" và "C_{2-8}alkynyl" nghĩa là gốc alkenyl hoặc

alkynyl có 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử cacbon được sắp xếp ở dạng mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Gốc alkoxy là oxy ete được tạo ra từ nhóm alkyl chuỗi mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng được mô tả trước đó.

Thuật ngữ "aryl", được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ ra khác, chỉ hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng được thế hoặc không được thế chứa nguyên tử vòng cacbon. Aryl được ưu tiên là hệ vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có từ 6 đến 10 cạnh. Phenyl và naphtyl là aryl được ưu tiên. Aryl được ưu tiên nhất là phenyl.

Thuật ngữ "vòng dị vòng" hoặc "heterocyclyl", được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ ra khác, chỉ hệ vòng không thơm một vòng hoặc nhiều vòng được thế hoặc không được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại được ưu tiên bao gồm N, O, và S, bao gồm N-oxit, lưu huỳnh oxit, và dioxit. Tốt hơn là, vòng này có từ ba đến tám cạnh và hoặc là bão hòa hoàn toàn hoặc có một hoặc nhiều vị trí chưa bão hòa. Nhiều vị trí chưa bão hòa, tốt hơn là một, hai hoặc ba, được bao gồm trong phần định nghĩa này.

Ví dụ về các nhóm dị vòng như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxopiperazinyl, oxopiperidinyl, oxoazepinyl, azepinyl, tetrahydrofuranyl, dioxolanyl, tetrahydroimidazolyl, tetrahydrothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxit, thiamorpholinyl sulfon và oxadiazolyl.

Thuật ngữ "heteroaryl", được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ ra khác, chỉ hệ vòng thơm chứa (các) nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại. Heteroaryl có thể là một vòng hoặc nhiều vòng, được thế hoặc không được thế. Nhóm heteroaryl một vòng có thể có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng, trong khi heteroaryl nhiều vòng có thể chứa từ 1 đến 10 nguyên tử khác loại Vòng heteroaryl nhiều vòng có thể chứa phần nối vòng dung hợp, xoắn hoặc bắc cầu, ví dụ, byxyclic heteroaryl là heteroaryl nhiều vòng. Vòng heteroaryl hai vòng có thể chứa từ 8 đến 12 nguyên tử cacbon. Vòng heteroaryl một vòng có thể chứa từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon (nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại). Các ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm,

nhưng không bị giới hạn ở thienyl, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyridazinyl, indolyl, azaindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl adeninyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ vòng không thơm bão hòa một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng được thế hoặc không được thế, mà tùy ý bao gồm liên kết alkylen thông qua xycloalkyl có thể được gắn. Các nhóm "xycloalkyl" ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và v.v..

Thuật ngữ "cacbonyl", "=O", "-C=O", "C=O", "-CO", "-C(O)" và ""CO chỉ nhóm  .

Thuật ngữ "oxo" chỉ gốc =O.

Bất kỳ khi nào thuật ngữ "alkyl" hoặc "aryl" hoặc một trong các gốc tiền tố của chúng xuất hiện ở tên phần tử thế (ví dụ, aralky hoặc dialkylamino), sẽ được hiểu là bao gồm các giới hạn được đưa ra ở trên đối với "alkyl" và "aryl". Số lượng các nguyên tử cacbon (ví dụ, C_{1-6}) được ký hiệu sẽ độc lập chỉ số lượng nguyên tử cacbon trong gốc alkyl moiety hoặc chỉ phần alkyl của phần tử thế lớn hơn trong đó alkyl xuất hiện dưới dạng gốc tiền tố của nó.

Trong đó thuật ngữ "được thế" chỉ nhóm được nêu ở trên trong đó một hoặc nhiều (tốt hơn là từ 1 đến 6, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3) nguyên tử hydro độc lập được thế bằng (các) phần tử thế giống hoặc khác nhau. Các phần tử thế điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, X, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{3-20} xycloalkyl, $-OR_{13}$, SR_{13}, =O, =S, $-C(O)R_{13}$, $-C(S)R_{13}$, $=NR_{13}$, $-C(O)OR_{13}$, $-C(S)OR_{13}$, $-NR_{13}R_{14}$, $-C(O)NR_{13}R_{14}$, xyano, nitro, $-S(O)_2R_{13}$, $-OS(O_2)OR_{13}$, $-OS(O)_2R_{13}$, hoặc $-OP(O)(OR_{13})(OR_{14})$; trong đó mỗi X độc lập là halogen (F, Cl, Br hoặc I), và R_{13} và R_{14} độc lập được chọn từ -H, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} haloalkyl. Theo một số phương án, (các) phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -F, -Cl, -Br, -I, -OH, trifluromethoxy, etoxy, propyloxy, iso-propyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, t-butyloxy, $-SCH_3$, -

SC_2H_5, nhóm formaldehyt, -C(OCH_3), xyano, nitro, CF_3, -OCF_3, amino, dimetylamino, metyl thio, sulfonyl và axetyl. (Các) phần tử thế được ưu tiên cụ thể là -F, -Cl hoặc -Br.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, chẳng hạn như hợp chất nhất định có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII có thể chứa nguyên tử cacbon được thế bất đối xứng (hoặc tâm không đối xứng) trong cấu hình R hoặc S. Sáng chế bao gồm hỗn hợp triệt quang, chất đồng phân lập thể tương đối hoặc tuyệt đối, và hỗn hợp của chất đồng phân lập thể tương đối hoặc tuyệt đối.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, khi được ký hiệu cụ thể là chất đồng phân R hoặc S, hoặc ở tên hóa học hoặc ở hình vẽ, nên được hiểu lần lượt là chất đồng phân R hoặc đồng phân S được làm giàu. Ví dụ, theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, chất đồng phân được ký hiệu là R hoặc S được làm giàu này về cơ bản có thể là không có (ví dụ, nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 1%, hoặc không phát hiện được, như được xác định bởi HPLC không đối xứng) chất đồng phân còn lại đối với tâm không đối xứng tương ứng. Các chất đồng phân R hoặc S được làm giàu có thể được điều chế bằng các phương pháp được lấy làm ví dụ trong đơn này, chẳng hạn như bằng cách sử dụng chất phụ trợ không đối xứng chẳng hạn như R- hoặc S-tert-butylsulfinamit trong quá trình tổng hợp. Các phương pháp khác để điều chế các chất đồng phân R hoặc S được làm giàu trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phương pháp tinh chế HPLC không đối xứng của hỗn hợp đồng phân lập thể, chẳng hạn như hỗn hợp triệt quang. Các phương pháp chung để tách các chất đồng phân lập thể (chẳng hạn như chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang) bằng cách sử dụng HPLC là đã biết trong lĩnh vực.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở dạng được gắn nhãn đồng vị hoặc dạng được làm giàu đồng vị chứa một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác khối lượng nguyên tử hoặc số khối được tìm thấy nhiều nhất trong tự nhiên. Đồng vị có thể là đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ. Đồng vị của nguyên tử chẳng hạn như hydro, cacbon, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, và iot bao gồm, nhưng không giới hạn ở 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 18O, 32P, 35S, 18F, 36Cl, và 125I. Hợp chất mà chứa các đồng vị khác của các nguyên tử này và/hoặc các nguyên tử

khác trong phạm vi của sáng chế này. Theo một số phương án, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được thế bằng đơteri để tạo ra hợp chất được gắn nhãn đơteri hoặc được làm giàu đơteri tương ứng.

Thuật ngữ "đối tượng" (theo cách khác được gọi là "bệnh nhân") được sử dụng trong bản mô tả này chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nhất là con người, là đối tượng của việc điều trị, quan sát hoặc thí nghiệm.

Hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII có thể có các dạng đồng phân khác nhau. Ví dụ, nguyên tử cacbon bất đối xứng bất kỳ có thể có trong cấu hình (R), (S) hoặc (R,S, tốt hơn là trong cấu hình (R) hoặc (S). Các phần tử thế ở liên kết đôi hoặc cụ thể là vòng có thể có m dạng cis-(= Z-) hoặc trans (= E-). Do đó, hợp chất có thể có mặt dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân hoặc tốt hơn là dưới dạng chất đồng phân tinh khiết, tốt hơn là dưới dạng chất đồng phân không đối quang tinh khiết hoặc chất đồng phân đối ảnh tinh khiết.

Ở đó dạng số nhiều (ví dụ, hợp chất, muối) được sử dụng, bao gồm dạng số ít (ví dụ, một hợp chất, một muối). "Hợp chất" không loại trừ (ví dụ, trong dạng bào chế dược) nhiều hơn một hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII (hoặc muối của chúng) có mặt, "một" chỉ thể hiện cho đối tượng không xác định. Do đó, "một" có thể tốt hơn được gọi là "một hoặc nhiều", theo cách khác ít tốt hơn là là "một".

Thuật ngữ "chế phẩm", như được sử dụng trong bản mô tả này, được dự định là bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể ở các lượng cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ mà thu được, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp, từ tổ hợp của các thành phần cụ thể ở các lượng cụ thể. Theo đó, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế dưới dạng thành phần có hoạt tính cũng như phương pháp điều chế các hợp chất này cũng là một phần của sáng chế. Hơn thế nữa, một số dạng tinh thể đối với hợp chất có thể tồn tại dưới dạng đa hình và như vậy được dự định để bao gồm trong sáng chế. Ngoài ra, một số hợp chất có thể tạo ra solvat với nước (nghĩa là, hydrat) hoặc dung môi hữu cơ thông thường và solvat này cũng được dự định để bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể có mặt dưới dạng muối dược dụng. Để sử dụng trong thuốc, muối của hợp chất theo sáng chế này chỉ "muối dược dụng" không độc. Các dạng muối dược dụng bao gồm các muối axit/anion hoặc bazơ/cation dược dụng. Muối axit/anion dược dụng thường có dạng trong đó nitơ bazơ được proton hóa với axit vô cơ hoặc hữu cơ. Axit vô cơ hoặc hữu cơ tiêu biểu bao gồm axit clohydric, bromhydric, hydriodic, percloric, sulfuric, nitric, phosphoric, axetic, propionic, glycolic, lactic, suxinic, maleic, fumaric, malic, tartric, xitric, benzoic, mandelic, metansulfonic, hydroxyetansulfonic, benzensulfonic, oxalic, pamoic, 2-naphtalensulfonic, p-toluensulfonic, xyclohexansulfamic, salixylic, sacarinic hoặc trifloroaxetic. Muối bazơ/cation dược dụng bao gồm, và không giới hạn ở nhôm, canxi, cloroprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, lithi, magie, kali, natri và kẽm.

Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó là tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế này. Nhìn chung, các tiền dược chất này là các dẫn xuất chức năng của hợp chất mà dễ dàng chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất được yêu cầu. Vì thế, trong phương pháp điều trị trong sáng chế, thuật ngữ "dùng" sẽ bao gồm việc điều trị các rối loạn khác nhau được mô tả bằng hợp chất được bộc lộ cụ thể hoặc bằng hợp chất mà có thể không được bộc lộ cụ thể, nhưng chuyển hóa thành hợp chất cụ thể *in vivo* sau khi dùng cho đối tượng. Quy trình thông thường để chọn lọc và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả trong tài liệu, ví dụ, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Dự định rằng định nghĩa về phần tử thế hoặc biến số bất kỳ ở vị trí cụ thể trong phân tử độc lập với các định nghĩa của nó ở bất cứ đâu trong phân tử đó. Cần hiểu rằng các phần tử thế và mô hình thế trên hợp chất theo sáng chế này có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra hợp chất ổn định về mặt hóa học và có thể dễ dàng được tổng hợp bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng như các phương pháp nêu ở đây.

Sáng chế bao gồm hợp chất được mô tả có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và vì thế có thể khiến tạo ra chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân quang học. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân không đối quang có thể có như vậy cũng như các hỗn hợp triệt quang của chúng, chất đồng phân đối ảnh được phân giải

gần như tinh khiết của chúng, tất cả các chất đồng phân hình học có thể có, và muối dược dụng của chúng.

Công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII ở trên được thể hiện mà không có hóa học lập thể xác định ở các vị trí nhất định. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII và muối dược dụng của nó. Hơn nữa, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể cũng như các chất đồng phân lập thể cụ thể được phân lập cũng được bao gồm. Trong suốt tiến trình của quy trình tổng hợp được sử dụng để điều chế hợp chất này hoặc trong sử dụng quy trình triệt quang hóa hoặc epime hóa đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, sản phẩm của các quy trình này có thể là hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể.

Khi chất hỗ biến của hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII tồn tại, sáng chế bao gồm các chất hỗ biến có thể có bất kỳ và muối dược dụng của chúng, và hỗn hợp của chúng, trừ khi được nêu cụ thể khác đi.

Khi hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII và muối dược dụng của nó tồn tại ở dạng solvat hoặc dạng đa hình, sáng chế bao gồm solvat và dạng đa hình có thể có bất kỳ. Loại dung môi mà tạo ra solvat không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi có thể chấp nhận được về mặt dược lý. Ví dụ, nước, etanol, propanol, axeton hoặc chất tương tự có thể được sử dụng.

Thuật ngữ "muối dược dụng" chỉ muối được điều chế từ axit hoặc bazơ dược dụng không độc. Khi hợp chất theo sáng chế có tính axit, thì muối tương ứng của nó có thể thuận tiện được điều chế từ bazơ dược dụng không độc, bao gồm bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ. Khi hợp chất theo sáng chế có tính bazơ, thì muối tương ứng của nó có thể thuận tiện được điều chế từ axit dược dụng không độc, bao gồm axit vô cơ và axit hữu cơ. Bởi vì hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII được dự định để sử dụng trong dược phẩm nên chúng tốt hơn là được tạo ra ở dạng về cơ bản là tinh khiết, ví dụ độ tinh khiết ít nhất là 60%, thích hợp hơn độ tinh khiết ít nhất là 75%, cụ thể độ tinh khiết ít nhất là 98% (% (% tính theo khối lượng trên cơ sở khối lượng).

Dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất được thể hiện bằng công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII (hoặc muối dược dụng của nó) làm thành phần có hoạt tính, chất

mang dược dụng và tùy ý thành phần hoặc chất phụ trợ trị liệu khác. Các dược phẩm bao gồm dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, trực tràng, cục bộ, và ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, và trong tĩnh mạch), mặc dù đường thích hợp nhất trong trường hợp nhất định bất kỳ phụ thuộc vào vật chủ cụ thể, và bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh mà thành phần có hoạt tính được dùng. Dược phẩm có thể được trình bày thuận tiện ở dạng liều đơn vị và được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm.

Trong thực tiễn, hợp chất được thể hiện bằng công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, hoặc tiền dược chất hoặc chất chuyển hóa hoặc muối dược dụng của nó, theo sáng chế này có thể được kết hợp dưới dạng thành phần có hoạt tính trong hỗn hợp trộn kỹ với chất mang dược theo kỹ thuật tạo hợp chất dược thông thường. Chất mang có thể có nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng dược phẩm mong muốn được sử dụng, ví dụ qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch). Vì thế, dược phẩm theo sáng chế có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị riêng rẽ thích hợp để dùng qua đường miệng chẳng hạn như viên nang, viên nhện hoặc viên nén mỗi dạng chứa lượng định trước của thành phần có hoạt tính. Ngoài ra, dược phẩm có thể được trình bày dưới dạng bột, dưới dạng cốm, dưới dạng dung dịch, dưới dạng hỗn dịch trong chất lỏng chứa nước, dưới dạng chất lỏng không chứa nước, dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng nước trong dầu. Ngoài các dạng liều thông dụng nêu ở trên, hợp chất được thể hiện bằng công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, hoặc muối dược dụng của nó, cũng có thể được sử dụng bằng phương tiện giải phóng có kiểm soát và/hoặc thiết bị phân phối. Các dược phẩm có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp trong ngành dược. Nhìn chung, các phương pháp này bao gồm bước cho thành phần có hoạt tính kết hợp với chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần cần thiết. Nhìn chung, dược phẩm này được bào chế bằng cách trộn đều và kỹ thành phần có hoạt tính với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn đã nghiền mịn hoặc cả hai. Sau đó sản phẩm này có thể được tạo hình một cách thuận lợi thành dạng trình bày mong muốn.

Do đó, dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm chất mang dược dụng và hợp chất, hoặc muối dược dụng, có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII. Hợp chất có công

thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, hoặc muối dược dụng của nó, cũng có thể được bao gồm trong dược phẩm kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính trị liệu khác.

Chất mang dược được sử dụng có thể là, ví dụ, chất rắn, chất lỏng hoặc chất khí. Các ví dụ về chất mang rắn bao gồm lactoza, teralba, sucroza, bột talc, gelatin, thạch, pectin, acaxia, magie stearat, và axit stearic. Các ví dụ về chất mang lỏng là sirô đường, dầu đậu phộng, dầu oliu, và nước. Các ví dụ về chất mang khí bao gồm cacbon dioxit và nitơ. Khi bào chế dược phẩm đối với dạng liều dùng qua đường miệng, thì môi trường dược thuận lợi bất kỳ có thể được sử dụng. Ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương, chất bảo quản, chất tạo màu, và chất tương tự có thể được sử dụng để tạo ra dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng chẳng hạn như hỗn dịch, cồn ngọt và dung dịch; còn các chất mang như tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất liên kết, chất phân rã, và chất tương tự có thể được sử dụng để tạo ra dược phẩm rắn dùng qua đường miệng chẳng hạn như bột, viên nang và viên nén. Do chúng dễ sử dụng, nên viên nén và viên nang là các đơn vị liều dùng qua đường miệng được ưu tiên từ đó chất mang dược rắn được sử dụng. Tùy ý, viên nén có thể được bao bằng kỹ thuật chứa nước hoặc không chứa nước tiêu chuẩn.

Viên nén chứa chế phẩm theo sáng chế này có thể được điều chế bằng cách nén hoặc đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần cần thiết hoặc chất phụ trợ. Viên nén được nén có thể được điều chế bằng cách nén, trong máy thích hợp, thành phần có hoạt tính ở dạng chảy tự do chẳng hạn như bột hoặc hạt, tùy ý được trộn với chất liên kết, chất làm trơn, chất pha loãng trơ, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén được đúc có thể được tạo ra bằng cách đúc trong máy thích hợp, hỗn hợp của hợp chất dạng bột được tạo ẩm với chất pha loãng lỏng trơ. Mỗi viên nén tốt hơn là chứa từ khoảng 0,05mg đến khoảng 5g thành phần có hoạt tính và mỗi viên nhện hoặc viên nang tốt hơn là chứa từ khoảng 0,05mg đến khoảng 5g thành phần có hoạt tính. Ví dụ, dạng phối trộn được dự định để dùng qua đường miệng cho người có thể chứa từ khoảng 0,5mg đến khoảng 5g hoạt chất, được tạo hợp chất với lượng thích hợp và thuận tiện của nguyên liệu chất mang mà có thể thay đổi từ khoảng 5 đến khoảng 95 tổng lượng dược phẩm. Dạng liều đơn vị thường là chứa từ khoảng lmg đến khoảng 2g thành phần

có hoạt tính, thường là 25mg, 50mg, l00mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg, hoặc l000mg.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được điều chế dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch của hợp chất hoạt tính trong nước. Chất hoạt động bề mặt thích hợp có thể được bao gồm chẳng hạn như, ví dụ, hydroxypropylxenluloza. Dạng phân tán cũng có thể được điều chế trong glyxerol, polyetylen glycol lỏng, và hỗn hợp của chúng trong dầu. Ngoài ra, chất bảo quản có thể được bao gồm để ngăn cản sự phát triển bất lợi của các vi sinh vật.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng để tiêm bao gồm dung dịch hoặc dạng phân tán chứa nước vô trùng. Ngoài ra, dược phẩm có thể có dạng bột vô trùng đối với chế phẩm tùy ứng của dung dịch hoặc dạng phân tán tiêm vô trùng như vậy. Trong tất cả các trường hợp, dạng tiêm cuối cùng phải vô trùng và phải lỏng một cách hiệu quả để dễ bơm bằng xi lanh. Dược phẩm phải ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản; vì thế, tốt hơn là nên được bảo quản chống lại tác động làm nhiễm bẩn của vi sinh vật chẳng hạn như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol và polyetylen glycol lỏng), dầu thực vật, và hỗn hợp thích hợp của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng thích hợp để dùng cục bộ chẳng hạn như, ví dụ, khí dung, kem, thuốc mỡ, thuốc xức, bột rắc hoặc dạng tương tự. Ngoài ra, dược phẩm có thể ở dạng thích hợp để sử dụng trong các thiết bị áp da. Các dạng phối trộn này có thể được điều chế, bằng cách sử dụng hợp chất được thể hiện bằng công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII của sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, thông qua các phương pháp xử lý thông thường. Ví dụ, kem hoặc thuốc mỡ được bào chế bằng cách trộn nguyên liệu ưa nước và nước, cùng với từ khoảng 5% khối lượng đến khoảng 10% khối lượng hợp chất, để tạo ra kem hoặc thuốc mỡ có độ nhất quán mong muốn.

Dược phẩm theo sáng chế này có thể có dạng thích hợp để dùng qua trực tràng trong đó chất mang là chất rắn. Tốt hơn là hỗn hợp này tạo ra thuốc đạn liều đơn vị. Các chất mang thích hợp bao gồm bơ cacao và các nguyên liệu khác thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các thuốc đạn có thể được tạo ra một cách thuận lợi bằng

cách đầu tiên trộn chế phẩm với (các) chất mang được làm mềm hoặc làm nóng chảy sau đó đến làm lạnh và tạo hình trong khuôn đúc.

Ngoài các thành phần chất mang nêu trên, thì dược phẩm được mô tả ở trên có thể bao gồm, nếu thích hợp, một hoặc nhiều thành phần chất mang bổ sung chẳng hạn như chất pha loãng, chất đệm, chất tạo hương, chất liên kết, chất hoạt động bề mặt, chất làm đặc, chất làm trơn, chất bảo quản (bao gồm chất chống oxy hóa) và chất tương tự. Ngoài ra, các chất phụ trợ khác có thể được bao gồm để mang đến cho dược phẩm đó sự đẳng trương với máu của đối tượng nhận được dự định. Dược phẩm chứa hợp chất được mô tả bằng công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII, hoặc muối dược dụng của nó, cũng có thể được điều chế ở dạng bột hoặc cô dạng lỏng đậm đặc.

Nhìn chung, mức liều lượng theo thứ tự này từ khoảng 0,01mg/kg đến khoảng 150mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày là hữu ích trong điều trị các tình trạng bệnh được chỉ định ở trên hoặc theo cách khác từ khoảng 0,5mg đến khoảng 7g mỗi bệnh nhân mỗi ngày. Ví dụ, bệnh viêm, bệnh ung thư, bệnh vảy nến, dị ứng/hen suyễn, bệnh và các tình trạng bệnh lý của hệ miễn dịch, bệnh và các tình trạng bệnh lý của hệ thần kinh trung ương (CNS), có thể được điều trị một cách hiệu quả bằng cách dùng từ khoảng 0,01 đến 50mg hợp chất mỗi kilogam của trọng lượng cơ thể mỗi ngày hoặc theo cách khác từ khoảng 0,5mg đến khoảng 3,5g mỗi bệnh nhân mỗi ngày.

Tuy nhiên, cần hiểu rằng mức liều cụ thể đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm độ tuổi, khối lượng cơ thể, sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết, tổ hợp thuốc và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể đang trải qua liệu pháp.

Các khía cạnh này và các khía cạnh khác sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả dưới đây của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được nêu nhằm minh họa sáng chế tốt hơn. Tất cả các phần và phần trăm là theo khối lượng và tất cả các nhiệt độ là độ Celsius, trừ khi được nêu rõ ràng khác đi.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế theo một số cách

dựa trên các kiến thức có trong bản mô tả này và quy trình tổng hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong phần mô tả về các phương pháp tổng hợp được mô tả dưới đây, cần hiểu rằng tất cả các điều kiện phản ứng được đề xuất, bao gồm việc lựa chọn dung môi, không khí phản ứng, nhiệt độ phản ứng, thời gian thí nghiệm và quy trình làm việc, có thể được chọn là các điều kiện tiêu chuẩn cho phản ứng này, trừ khi được chỉ ra khác. Cần được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật về tổng hợp hữu cơ rằng chức năng có trong các phần khác nhau của phân tử nên là tương thích với chất phản ứng và phản ứng được đề xuất. Các phần tử thế không tương thích với điều kiện phản ứng sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, và các phương pháp thay thế do đó được chỉ ra. Nguyên liệu ban đầu cho các ví dụ là có bán trên thị trường hoặc are được điều chế sẵn bằng các phương pháp tiêu chuẩn từ các nguyên liệu đã biết.

Các ví dụ được đề xuất ở đây để tạo điều kiện hiểu hoàn chỉnh hơn sáng chế. Các ví dụ dưới đây nhằm minh họa cách thức ví dụ để tạo ra và thực hành đối tượng của sáng chế. Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không được hiểu là bị giới hạn ở các phương án cụ thể được bộc lộ trong các ví dụ này, mà chỉ để minh họa.

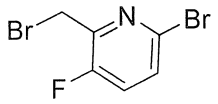
Nghĩa của các từ viết tắt như sau.

CCl_4	Cacbontetraclorua
EtOAc	Etyl axetat
ACN	Axetonitril
MeOH	Metanol
DCM	Diclometan
DIBAH	Diisobutylnhôm hydrua
EtOH	Etanol
$NaBH_4$	Natri borohydrua
NH_4Cl	Amoni clorua
THF	Tetrahydrofuran
K_3PO_4	Kali phosphat
H_2	Hydro
DIEA	N,N-Diisopropyletylamin
Pd/C	Paladi-cacbon
LDA	Lithi diisopropylamit
CsF	Xesi florua
K_2CO_3	Kali cacbonat
XPhos	2-(2,4,6-Triisopropylphenetyl)phenyl)dixyclohexylphosphin

XPhos.Pd.G2	(SP-4-4)-[2'-Amino[1,1'-biphenyl]-2-yl]cloro[dixyclohexyl[2',4',6'-tris(1-metyletyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]phosphin]paladi
Cs_2CO_3	Xesi cacbonat
HCl	Axit clohydric
HATU	Azabenzotriazolyl tetrametyluroni hexaflorophosphat
DAST	(N,N-dietylamino)sulfurtriflorua
$SOCl_2$	Diclorosulfoxit
HOBT	1-Hydroxybenzotrizol
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]dicloropaladi(II)
ETCI	1-etyl[3-(dimetylamino)propyl]carbodiimit
NCS	N-Clorosuxinimit
AIBN	Azodiisobutyronitril
NBS	N-Bromosuxinimit
TFA	Axit 2,2,2-trifloroaxetic
RT	Nhiệt độ phòng
min	phút
h	giờ
INT	Trung bình
TLC	Sắc ký lớp mỏng
Prep - TLC	Sắc ký lớp mỏng điều chế
Prep - HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế

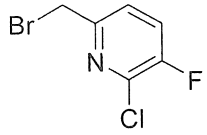
Tổng hợp hợp chất trung gian:

INT A1: 6-bromo-2-(bromometyl)-3-floropyridin



Dung dịch chứa 6-bromo-3-floro-2-metylpyridin (20,17 g, 106,15 mmol) trong CCl_4 (300 mL), NBS (28,49 g, 160,07 mmol) và benzoyl peroxit (5,17 g, 21,34 mmol) được khuấy hồi lưu qua đêm trong nitơ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được bổ sung dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 6-bromo-2-(bromometyl)-3-floropyridin (13,78 g, Y=48%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 270 $[M+H]^+$.

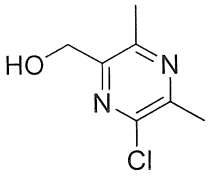
INT A2: 2-(bromometyl)-6-cloro-3-floropyridin



Dung dịch chứa 2-cloro-3-floro-6-metylpyridin (23,55 g, 161,787 mmol) trong ACN (400 mL), NBS (43,06 g, 241,932 mmol) và AIBN (14,10 g, 85,867 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm trong nitơ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 2-(bromometyl)-6-cloro-3-floropyridin (18,72 g, Y=52%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 224, 226 $[M+H]^+$.

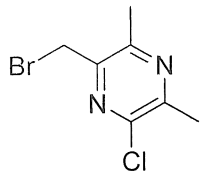
INT A3: 2-(bromometyl)-6-cloro-3,5-dimetylpyrazin

Bước 1: (6-cloro-3,5-dimetylpyrazin-2-yl)metanol



etyl 6-cloro-3,5-dimetylpyrazin-2-carboxylat (0,846 g, 3,941 mmol) được hòa tan trong THF khan trong hydro. Dung dịch chứa DIBAH (3,9 mL, 3,900 mmol) 1M trong THF được bổ sung từ từ ở nhiệt độ -30°C~-50°C trong hydro. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa (20 mL) ở nhiệt độ 0~10°C. Dung dịch tạo thành được hòa tan bằng nước muối và được chiết với 50 mL EtOAc được rửa cùng. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/ hexan (0~30%) để tạo ra 702 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 173 $[M+H]^+$.

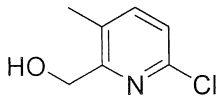
Bước 2: 2-(bromometyl)-6-cloro-3,5-dimetylpyrazin



Dung dịch chứa (6-cloro-3,5-dimetylpyrazin-2-yl)metanol (0,642g, 3,719 mmol), triphenylphosphin (2,986 g, 11,385 mmol) trong THF (40 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C~10°C trong hydro. NBS (2,085 g, 11,715 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung vào dung dịch ở trên. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch tạo thành được hòa tan bằng nước muối và được chiết với 50 mL EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/ hexan (0~10%) để tạo ra 559 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 235,237 $[M+H]^+$.

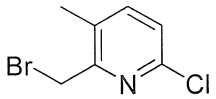
INT A4: 2-(bromometyl)-6-cloro-3-metylpyridin

Bước 1: (6-cloro-3-metylpyridin-2-yl)metanol



Bổ sung $NaBH_4$ (570 mg, 15,066 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl-6-cloro-3-metylpicolinat (2,046 g, 11,023 mmol) trong metanol (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra (6-cloro-3-metylpyridin-2-yl)metanol (1,23 g Y=71%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 158 $[M+H]^+$.

Bước 2: 2-(bromometyl)-6-cloro-3-metylpyridin

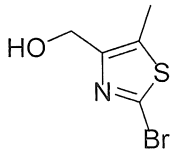


Bổ sung tribromophosphin (2,880 g, 10,640 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa (2-cloro-5-floropyrimidin-4-yl)metanol (804 mg, 4,946 mmol) trong DCM (10

mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết với etyl axetat, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 2-(bromometyl)-6-cloro-3-metylpyridin (326 mg, Y=29%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 220 $[M+H]^+$.

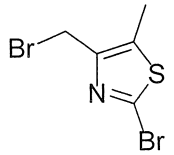
INT A5: 2-bromo-4-(bromometyl)-5-metylthiazol

Bước 1: (2-bromo-5-metylthiazol-4-yl)metanol



Bổ sung $NaBH_4$ (4,474 g, 118,258 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl 2-bromo-5-metylthiazol-4-carboxylat (5,179g, 21,937 mmol) trong metanol (100 mL) và nước (10mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra (2-bromo-5-metylthiazol-4-yl)metanol (1996 mg, Y=44%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 208 $[M+H]^+$.

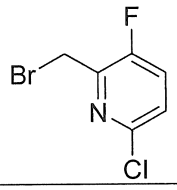
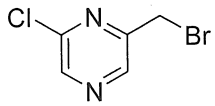
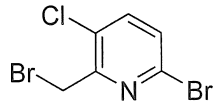
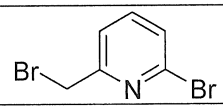
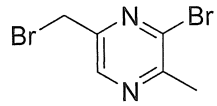
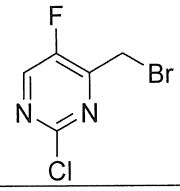
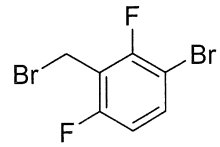
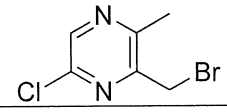
Bước 2: 2-bromo-4-(bromometyl)-5-metylthiazol



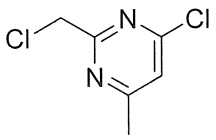
Bổ sung triphenylphosphin (2,37 g, 9,036 mmol) và cacbon tetrabromua (3,00 g, 9,046 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa (2-bromo-5-metylthiazol-4-yl) metanol (1,70 g, 8,170 mmol) trong THF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN

để tạo ra 2-bromo-4-(bromometyl)- 5-metylthiazol (890 mg, Y=40%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 270 $[M+H]^+$.

Hợp chất dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên hoặc cải biến đối đối với quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu tương ứng.

INT A6	
INT A7	
INT A8	
INT A9	
INT A10	
INT A11	
INT A12:	
INT A13	

INT A14: 4-cloro-2-(clorometyl)-6-metylpyrimidin

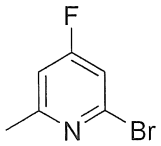


Hỗn hợp của 2-(clorometyl)-6-metylpyrimidin-4-ol (1,87g, 11,792mmol) và phospho oxyclorua (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được bổ

sung dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa để điều chỉnh độ pH đến 7~8. Hỗn hợp tạo thành được chiết với DCM (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 4-cloro-2-(clorometyl)-6-metylpyrimidin (1,74 g, Y=83%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 177 $[M+H]^+$.

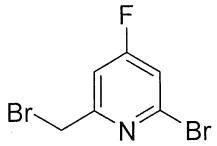
INT A15: 2-bromo-6-(bromometyl)-4-floropyridin

Bước 1: 2-bromo-4-floro-6-metylpyridin



Vào dung dịch chứa 2-bromo-6-metylpyridin-4-amin (2,08 g, 11,121 mmol) trong pyridin florua (30 mL). Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 2-bromo-4-floro-6-metylpyridin (669mg, Y=32%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 190, 192 $[M+H]^+$.

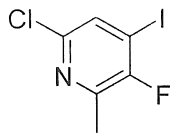
Bước 2: 2-bromo-6-(bromometyl)-4-floropyridin



Thực hiện theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong quá trình tổng hợp của INT A1, 2-bromo-4-floro-6-metylpyridin (341 mg, 1,795 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (483 g, Y=100%) là dầu màu đỏ. LCMS (ESI, m/z): 270 $[M+H]^+$.

INT A16: 2-(bromometyl)-6-cloro-4-xyclopropyl-3- floropyridin

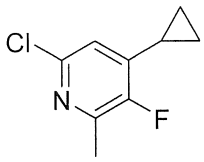
Bước 1: 6-cloro-3-floro-4-iodo-2-metylpyridin



Dung dịch chứa diisopropylamin (13,54 g, 133,809 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung từng giọt n-Butyl lithi (2,5M) trong hexan (47 mL, 117,500 mmol) ở nhiệt độ -78°C trong hydro. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Dung dịch chứa 6-cloro-3-floro-2-metylpyridin (10,37 g, 71,241 mmol) trong THF (20 ml) được bổ sung vào dung dịch ở trên ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ.

Dung dịch chứa iot (24,71 g, 97,357 mmol) trong THF (20 ml) được bổ sung ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ -60°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 6-cloro-3-floro-4-iodo-2-metylpyridin (13,46g, Y=70%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 272 $[M+H]^+$.

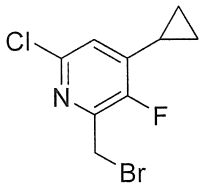
Bước 2: 6-cloro-4-xyclopropyl-3-floro-2-metylpyridin



Bổ sung axit xyclopropylboronic (1207mg, 14,052mmol), paladi(II) axetat (353 mg, 1,572 mmol), trixyclohexylphosphoni tetrafloroborat (1135 mg, 3,082mmol) và K_3PO_4 (6319 mg, 29,769 mmol) trong hydro vào dung dịch chứa 6-cloro-3-floro-4-iodo-2-metylpyridin (2083 mg, 7,673 mmol) trong toluen (30 mL) và nước (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C và được khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải

bằng H_2O/ACN để tạo ra 6-cloro-4-xyclopropyl-3-floro-2-metylpyridin (1,30g, Y=91%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 186 $[M+H]^+$.

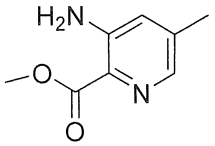
Bước 3: 2-(bromometyl)-6-cloro-4-xyclopropyl-3-floropyridin



Thực hiện theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong quá trình tổng hợp của INT A2, 6-cloro-4-xyclopropyl-3-floro-2-metylpyridin (1,30 g, 7,003 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (302 mg, Y=16%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 264 $[M+H]^+$.

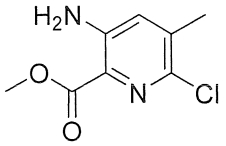
INT A17: 2-(bromometyl)-6-cloro-3-floro-5- metylpyridin

Bước 1: metyl 3-amino-5-metylpicolinat



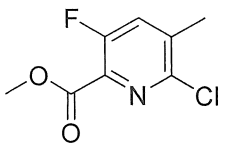
Dung dịch chứa 3-amino-5-metylpicolinonitril (4,75g, 35,674 mmol) trong dung dịch chứa nước axit clohydric 12M (50 mL) được khuấy hồi lưu trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được làm bay hơi. Cặn tạo thành được bổ sung metanol (100mL) và 98% axit sulphuric (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 24 giờ. Dung dịch tạo thành được điều chỉnh độ pH đến 7~8 bằng dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 3-amino-5-metylpicolinat (4,70g , Y=72%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 167 $[M+H]^+$.

Bước 2: metyl 3-amino-6-cloro-5-metylpicolinat



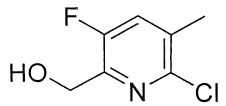
Bổ sung NCS (9,20 g, 68,897 mmol) trong hydro vào dung dịch chứa metyl 3-amino-5-metylpicolinat (8,5 g, 51,150 mmol) trong ACN (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C và được khuấy trong 12 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra metyl 3-amino-6-cloro-5- metylpicolinat (6,17g Y=60%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 201 $[M+H]^+$.

Bước 3: metyl 6-cloro-3-floro-5-metylpicolinat



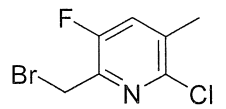
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 để tổng hợp INT A15, metyl 3-amino-6-cloro-5-metylpicolinat (5,96 g, 29,708 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (3,67g, Y=65%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z):204 $[M+H]^+$.

Bước 4: (6-cloro-3-floro-5-metylpyridin-2-yl)metanol



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp INT A5, metyl 6-cloro-3-floro-5-metylpicolinat (3,57 g, 18,832 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (1,60g, Y=48%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z):176 $[M+H]^+$.

Bước 5: 2-(bromometyl)-6-cloro-3-floro-5-metylpyridin

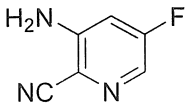


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 để tổng hợp INT A5, (6-cloro-3-floro-5-metylpyridin-2-yl)metanol (1,50 g, 8,543 mmol) được chuyển hóa

thành hợp chất ở tiêu đề (1,93 g, Y=95%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 238 $[M+H]^+$.

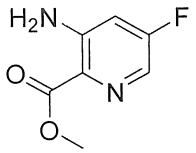
INT A18: 2-(bromometyl)-3,5-difloropyridin

Bước 1: 3-amino-5-floropicolinonitril



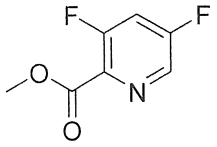
Dung dịch chứa 5-floro-3-nitropicolinonitril (20,01 g, 119,751 mmol) trong metanol (250 mL) được thổi bằng nitơ và được tạo áp bằng H_2. Dung dịch này được bổ sung Pd/C (9,23 g, 86,732 mmol) và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp được lọc và rửa bánh lọc bằng metanol (200 mL x 3). Dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra 3-amino-5-floropicolinonitril (15,42 g, 94%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 138 $[M+H]^+$.

Bước 2: metyl 3-amino-5-floropicolinat



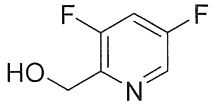
Dung dịch chứa 3-amino-5-floropicolinonitril (17,49g, 127,558 mmol) trong dung dịch chứa nước axit clohydric 12M (250mL) được hồi lưu trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành, dung môi được làm bay hơi. Cặn tạo thành được bổ sung metanol (300mL) và 98% axit sulphuric (60mL). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 24 giờ trước khi nó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được bổ sung dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa để điều chỉnh độ pH đến 7~8. Hỗn hợp tạo thành được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 3-amino-5-floropicolinat (16,60 g, Y=76%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 171 $[M+H]^+$.

Bước 3: metyl-3,5-difloropicolinat



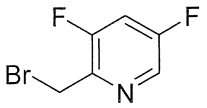
Bổ sung natri nitrit (13,87 g, 201,028 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-amino-5-floropicolinat (16,60g, 97,566 mmol) trong pyridin florua (220 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 55°C và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra metyl-3,5-difloropicolinat (10,86g, Y=64%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 174 $[M+H]^+$.

Bước 4: (3,5-difloropyridin-2-yl)metanol



Bổ sung $NaBH_4$ (7,39 g, 195,335 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa metyl-3,5-difloropicolinat (10,86 g, 62,732 mmol) trong metanol (100 mL) và nước (20mL). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra (3,5-difloropyridin-2-yl)metanol (8,19g Y=90%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 146 $[M+H]^+$.

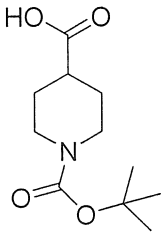
Bước 5: 2-(bromometyl)-3,5-difloropyridin



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp INT A5, (3,5-difloropyridin-2-yl)metanol (8,19 g, 56,441 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (9,16 g, Y=78%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 208, 210 $[M+H]^+$.

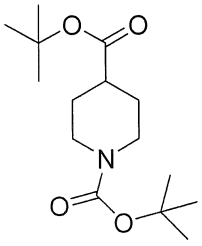
INT B1: di-tert-butyl-piperidin-1,4-dicarboxylat

Bước 1: 1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-carboxylic



Bổ sung lithi hydroxit (2,39 g, 99,715 mmol) vào dung dịch chứa 1-(tert-butyl) 4-metyl piperidin-1,4-dicarboxylat (4,95 g, 20,35 mmol), THF (90 mL), metanol (90 mL) và nước (30 mL). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp tạo thành được điều chỉnh độ pH đến 5 bằng dung dịch chứa nước HCl 1N, được chiết với etyl axetat (500 mL) và được rửa cùng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1-(tert-butoxycacbonyl) piperidin-4-carboxylic (4,55 g, thô) là chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LCMS (ESI, m/z): 230 $[M+H]^+$.

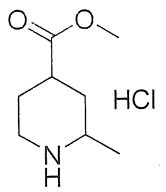
Bước 2: di-tert-butyl piperidin-1,4-dicarboxylat



Dung dịch chứa axit 1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-carboxylic (4,55 g, thô), 4-dimetylaminopyridin (0,64 g, 5,24 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (9,02 g, 41,33 mol) trong tert-butanol (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 30°C và được khuấy qua đêm. Dung môi được làm bay hơi để loại bỏ. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (0~10%) để tạo ra di-tert-butyl piperidin-1,4-dicarboxylat (5,23 g, Y=92%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 286 $[M+H]^+$.

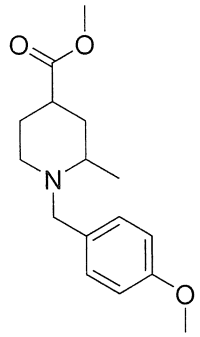
INT B2: di-tert-butyl (2R,4R)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat

Bước 1: metyl 2-metylpiperidin-4-carboxylat hydroclorua



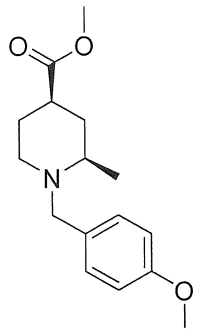
Dung dịch chứa metyl 2-cloro-6-metylpyridin-4-carboxylat (99,10 g, 533,924 mmol), platin dioxit (10,46 g, 46,064 mmol) và axit axetic (1,0 L) được thổi bằng nitơ và được tạo áp bằng H_2. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch phản ứng được lọc và dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được bổ sung metyl tert-butyl ete (1 L) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn tạo thành được rửa bằng metyl tert-butyl ete (2×500 mL), được thu và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (101,70 g). LCMS (ESI, m/z): 158 $[M+H]^+$.

Bước 2: metyl-1-(4-metoxybenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



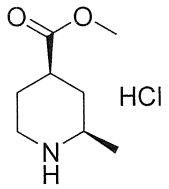
Dung dịch chứa metyl 2-metylpiperidin-4-carboxylat (99,62g, 514,379 mmol), kali cacbonat (284,360 g, 2,058 mol) trong ACN (1,2 L) được hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được bổ sung từng giọt 4-metoxybenzyl clorua (80,556 g, 514,379 mmol) và được khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong EtOAc và được bổ sung dung dịch chứa nước HCl 4N để điều chỉnh độ pH đến 1. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra metyl 1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-2-metyl- piperidin-4-carboxylat (113,09 g) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$.

Bước 3: metyl (2R,4R)-1-(4-metoxybenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



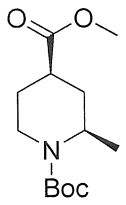
Hai chất đồng phân đối ảnh của metyl 1-(4-metoxybenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (36,67 g) được tách bằng cách sử dụng sắc ký không đối xứng. Pha tĩnh: CHIRALPAK IA, kích thước cột: 0,46 cm I.D. × 15 cm L, pha động: n-hexan/EtOH 0,1% DIEA=75/25(THỂ TÍCH), lưu lượng: 1,0 mL/phút, bước sóng: UV 210nm, nhiệt độ: 25°C. Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải đầu tiên được thu dưới dạng hợp chất ở tiêu đề (20,01 g, hiệu suất 54,67%; Rr =2,615 phút; LCMS (ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$), chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai được thu để tạo ra 15,88 g, Rr =4,449 phút; LCMS (ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$.

Bước 4: metyl-(2R,4R)-2-metylpiperidin-4-carboxylat-hydroclorua



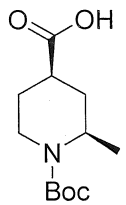
Dung dịch chứa metyl (2R,4R)-1-(4-metoxy benzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (50,75g, 182,977 mmol) trong metanol (500 mL) được bổ sung Pd/C (10,44 g, 98,102 mmol), được thổi bằng nitơ và được tạo áp bằng H_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 45°C và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được lọc và bánh lọc được rửa bằng metanol (200 mL×3). Dịch lọc được thu và được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được bổ sung 4M HCl/etyl axetat và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được thu. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat và được làm khô trong chân không để tạo ra metyl (2R,4R)-2-metyl piperidin-4-carboxylat hydroclorua (32,97 g, Y=93%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 158 $[M+H]^+$.

Bước 5: 1-(tert-butyl)-4-metyl (2R,4R)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



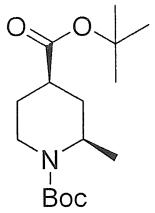
Dung dịch chứa (2R,4R)-2-metylpiperidin-4-carboxylat hydroclorua (32,87 g, 169,721 mmol), N,N-diisopropyletylamin (102,58 g,793,702 mmol), N-(4-pyridyl) dimetylamin (3,14 g, 25,703 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (56,31 g, 258,011 mmol) trong DCM (500 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (chất pha loãng: 0~100% hexan/DCM) để tạo ra 1-(tert-butyl) 4-metyl (2R,4R)-2-metylpiperidin-1,4- dicarboxylat (37,11 g, Y=84,97%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 258 $[M+H]^+$.

Bước 6: axit (2R,4R)-1-(tert-butoxycacbonyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



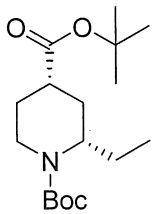
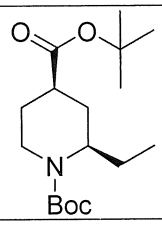
Hỗn hợp của 1-(tert-butyl) 4-metyl (2R,4R)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (37,11 g, 144,214 mmol) trong THF (260 mL) và nước (130 mL) được bổ sung lithi hydroxit (16,95 g, 707,775 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch tạo thành được bổ sung dung dịch chứa nước HCl 1N để điều chỉnh độ pH đến 3~4 và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit (2R,4R)-1-(tert-butoxycacbonyl)-2-metyl piperidin-4-carboxylic (39,5 g, thô) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 244 $[M+H]^+$.

Bước 7: di-tert-butyl-(2R,4R)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



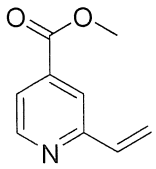
Dung dịch chứa (2R, 4R)-1-(tert-butoxycacbonyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic (39,5 g, thô), N-(4-pyridyl)-dimetylamin (4,84 g, 39,618 mmol) và di-tert-butyl-di-cacbonat (63,94 g, 292,972 mmol) trong tert-butanol (400 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong nitơ. Sau khi hoàn thành, dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành bởi sắc ký cột silicagel (chất pha loãng: 0~10% etyl axetat/ hexan) để tạo ra di-tert-butyl (2R,4R)-2-metylpiperidin-1,4-di-carboxylat (35,7 g, Y=73%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 300 $[M+H]^+$.

Hợp chất dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu tương ứng.

INT B3	
INT B4	

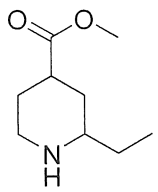
INT B5: metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2- etylpiperidin-4-carboxylat

Bước 1: metyl 2-vinylisonicotinat



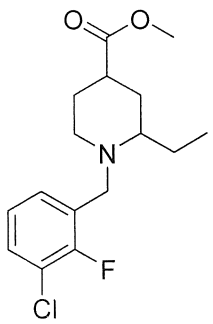
Bổ sung tributyl(vinyl)stanan (7,44 g, 23,46 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (1,72 g, 1,49 mmol) và xesi florua (4,37 g, 28,77 mmol) trong hydro vào dung dịch chứa metyl 2-bromoisonicotinat (3,05 g, 14,12 mmol) trong 1,4-dioxan (60 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguôi đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp tạo thành được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat/hexan (10%~30% để tạo ra metyl 2-vinylisonicotinat (1,65 g) là dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 164 $[M+H]^+$.

Bước 2: metyl 2-etylpiperidin-4-carboxylat



Vào dung dịch chứa metyl 2-vinylisonicotinat (1,65 g, 10,11 mmol) trong HOAc (30 mL) được bổ sung PtO_2 (0,48 g, 2,11 mmol). Hỗn hợp được thổi bằng nitơ và được tạo áp bằng H_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Bánh lọc được rửa với HOAc (3×50 mL) và dịch lọc được cô trong chân không tạo ra metyl 2-etylpiperidin- 4-carboxylat thô (1,83 g) là dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 172 $[M+H]^+$.

Bước 3: metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylat

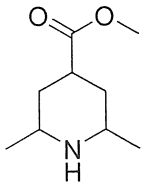


Bổ sung K_2CO_3 (4,65 g, 33,65 mmol) và 1-(bromometyl)-3-cloro-2-florobenzen (3,05 g, 13,06 mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-etylpiperidin-4-carboxylat (1,83 g, 10,50 mmol) trong ACN (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 16 giờ. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và được lọc. Bánh lọc được rửa với etyl axetat (3×50 mL) và dịch lọc được cô trong chân không. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat/hexan (0%~30%) để tạo ra metyl 1-(3-cloro-2- florobenzyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylat (2,36 g) là dầu không màu. LCMS (ESI, m/z): 314 $[M+H]^+$.

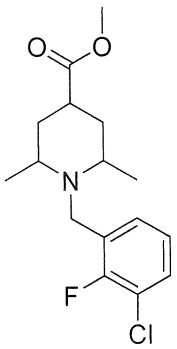
INT B6: metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2,6- dimetylpiperidin-4-carboxylat

Bước 1: metyl 2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa metyl 2,6-dimetylisonicotinat (1,92g, 11,623mmol), platin dioxit (236 mg, 1,039 mmol) trong axit axetic (20 mL) được thổi bằng nitơ và được tạo áp bằng H_2. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được lọc và dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được bổ sung metyl tert-butyl ete (20 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn được thu và được làm khô trong chân không để tạo ra metyl-2,6-dimetyl- piperidin-4-carboxylat (1,72 g Y=94%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 172 $[M+H]^+$.

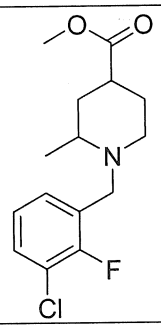
Bước 2: metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylat



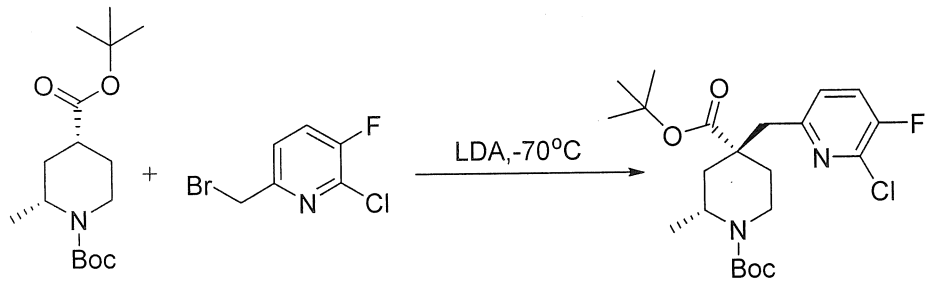
Bổ sung 1-(bromometyl)-3-cloro-2-florobenzen (830mg, 3,714mmol) và K_2CO_3 (1,26g, 9,117mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa metyl 2-metylpiperidin-

4-carboxylat (520 mg, 3,037mmol) trong axetonitril (30ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi nó được lọc. Dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra metyl-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2,6-dimetyl-piperidin-4-carboxylat (500 mg Y=52%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 314 $[M+H]^+$.

Hợp chất dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu tương ứng.

INT B7	

INT C1: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-5- floropyridin-2-yl)metyl)-2 metylpiperidin-1,4-dicarboxylat

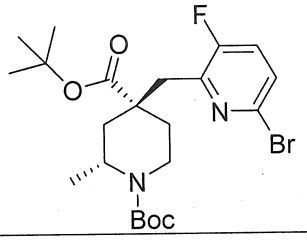
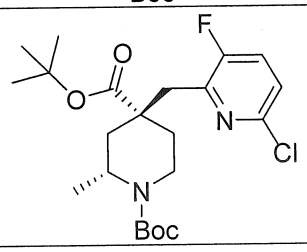
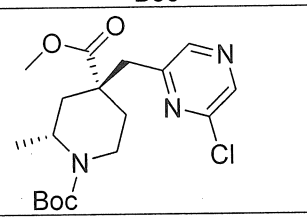
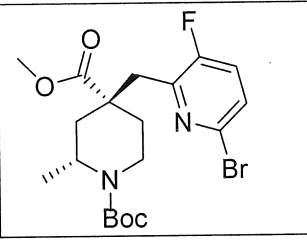


Dung dịch chứa diisopropylamin (928 mg, 9,171 mmol) trong THF (2 ml) được làm lạnh đến nhiệt độ -70~80°C trong hydro. n-Butyl lithi 2,5 M trong THF (4,0 ml, 10 mmol) được bổ sung và dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó, dung dịch chứa **INT B2** (1,28 g, 4,275 mmol) trong THF (4 ml) được bổ sung từ từ và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -50°C~ -70°C trong 1 giờ.

Dung dịch chứa **INT A2** (1094 mg, 4,874 mmol) được bổ sung vào dung dịch ở trên và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -70°C đến ~80°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch tạo thành được làm dừng bằng dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa (50 mL) và được chiết với EtOAc (100 ml × 3). Lớp hữu cơ được cô

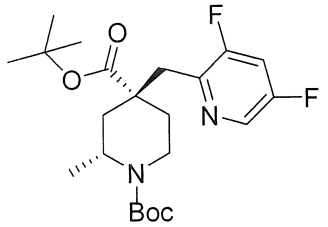
dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 879 mg hợp chất tiêu đề. LCMS (ESI, m/z): 443 $[M+H]^+$.

Hợp chất dưới đây được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu tương ứng.

INT C2	
INT C3	
INT C4	
INT C5	

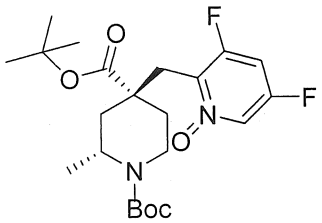
INT C6: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3,5-d ifloropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat

Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-piperidin-1,4-dicarboxylat



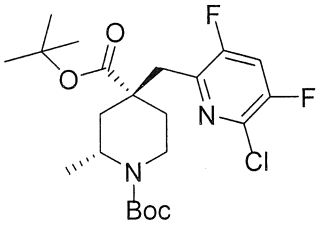
Thực hiện theo quy trình tương tự quy trình được mô tả trong quá trình tổng hợp của INT C1, INT A18 (5,62 g, 27,019 mmol) và INT B2 (5,98 g, 19,973 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (7,47 g, Y=88%) là dầu màu vàng. MS: 427 $[M+H]^+$.

Bước 2: 2-(((2R,4R)-1,4-bis(tert-butoxycacbonyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)- 3,5-difloropyridin-1-oxit



Bổ sung m-cloroperoxybenzoic (6,12 g, 35,465 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa di-tert-butyl (2R,4R)-4-((3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-piperidin-1,4-dicarboxylat (7,47 g, 17,515 mmol) trong DCM (60 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 2-(((2R,4R)-1,4-bis(tert-butoxycacbonyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-3,5-difloropyridin-1-oxit (2,06 g Y=27%) là dầu màu vàng. MS: 443 $[M+1]^+$.

Bước 3: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



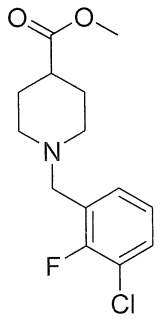
Bổ sung phospho oxyclorua (6,41 g, 41,805 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 2-(((2R,4R)-1,4-bis(tert-butoxycacbonyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-3,5-difloropyridin 1-oxit (2,06 g, 4,656 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc

và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (1,23 g Y=57%) là dầu màu vàng. MS: 461 $[M+1]^+$.

Ví dụ 1

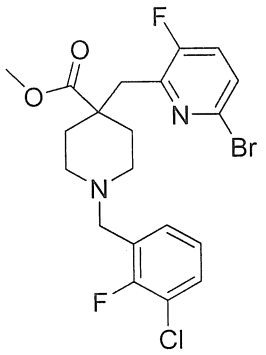
Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

Bước 1: metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylat



Bổ sung K_2CO_3 (3,15 g, 22,79 mmol) và 1-(bromometyl)-3-cloro-2-florobenzen (1,91 g, 8,55 mmol) vào dung dịch chứa metyl piperidin-4-carboxylat (1,04 g, 7,26 mmol) trong ACN (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và được lọc. Bánh lọc được rửa với etyl axetat (3×50 mL) và dịch lọc được kết hợp và được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel với (etyl axetat/hexan, 0%-30%) để tạo ra metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl) piperidin-4-carboxylat (1,69 g) là dầu không màu. LCMS (ESI, m/z): 286 $[M+H]^+$.

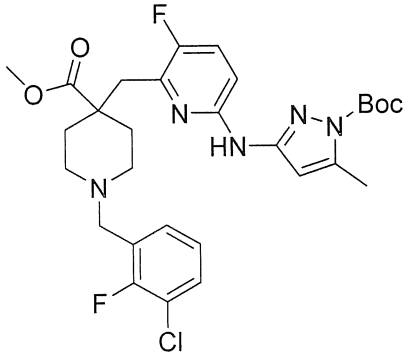
Bước 2: metyl 4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-floro-benzyl) piperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylat (1,18 g, 4,13 mmol) trong THF (15 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ -70°C trong hydro trước khi LDA trong hexan (2M, 5 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 30 phút. Dung dịch chứa INT A1 (1,43 g, 5,32 mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 90 phút trước khi nó được làm dừng bằng dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa (20 mL) và được chiết với etyl axetat (3×50 mL).

Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel bằng etyl axetat/hexan (0%~30) để tạo ra metyl 4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)- piperidin-4-carboxylat (480 mg) là dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 473 $[M+H]^+$.

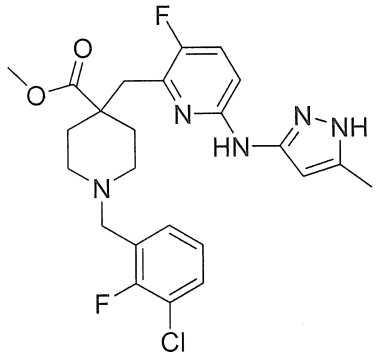
Bước 3: metyl 4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylat



Bổ sung tert-butyl 3-amino-5-metyl-1H-pyrazol-1-carboxylat (95 mg, 0,48 mmol), Xphos.Pd.G2 (39 mg, 0,05 mmol), Xphos (25 mg, 0,057 mmol) và Cs_2CO_3 (282 mg, 0,87 mmol) trong hydro vào dung dịch chứa metyl 4-((6-bromo-3-floropyridin-2-

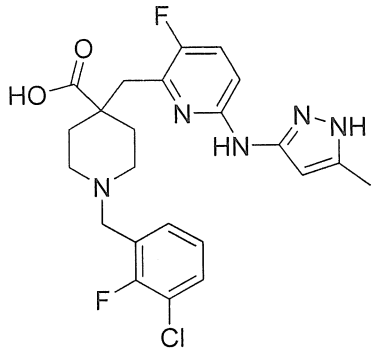
yl)metyl)-1-(3-cloro-2- florobenzyl)piperidin-4-carboxylat (201 mg, 0,42 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước (50 mL). Hỗn hợp tạo thành được chiết với etyl axetat (3×50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm và cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel với (etyl axetat/hexan=10%~50%) để tạo ra metyl 4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylat (79 mg) là chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 590 $[M+H]^+$.

Bước 4: metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylat



Bổ sung TFA (5 mL) vào dung dịch chứa metyl 4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4- carboxylat (79 mg, 0,13 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi nó được làm dừng bằng dung dịch chứa nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL). Hỗn hợp được chiết với DCM (20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl) metyl)piperidin-4-carboxylat (68 mg) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 490 $[M+H]^+$.

Bước 5: Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl) amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic



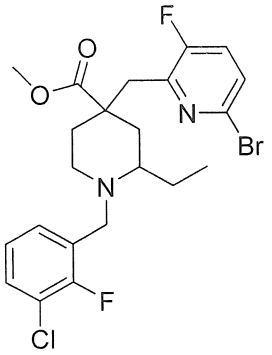
Bổ sung natri hydroxit (46 mg, 1,15 mmol) vào dung dịch chứa metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylat (68 mg, 0,13 mmol) trong MeOH (3 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được bổ sung axit clohydric dung dịch chứa nước để điều chỉnh pH=6~7. Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (3×20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl) metyl)piperidin-4-carboxylic (38 mg) là chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,72 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 6,4, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,41 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,30-2,11 (m, 5H), 1,79 (t, J=12,5, 2H).

Ví dụ 2

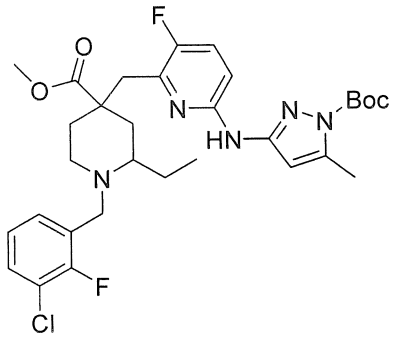
Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

Bước 1: metyl 4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-floro-benzyl)-2-etyl piperidin-4-carboxylat



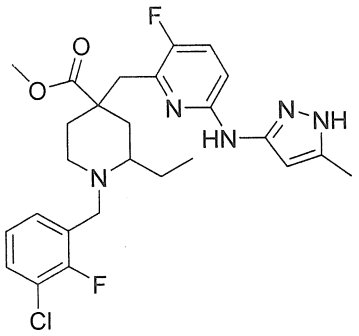
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 1, INT B5 (1,10 g, 3,51 mmol) và INT A1 (1,19 g, 4,43 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (1,07 g) là dầu màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

Bước 2: metyl 4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylat



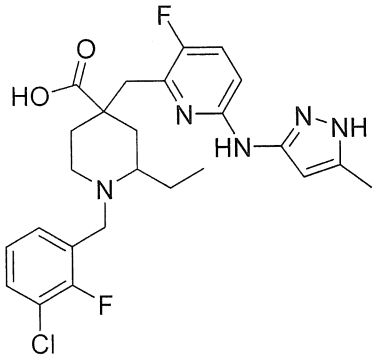
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 1, metyl 4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etylpiperidin- 4-carboxylat (208 mg, 0,41 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (201 mg) là dầu không màu. LCMS (ESI, m/z): 618 $[M+H]^+$.

Bước 3: metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl) amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 1, metyl 4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl) metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylat (201 mg, 0,33 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (170 mg) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$.

Bước 4: axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino) pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

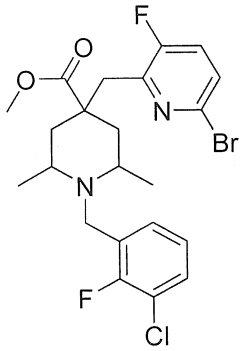


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 1, metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino) pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylat (170 mg, 0,33 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (23 mg) là chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73-7,67 (m, 1H), 7,64-7,47 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,53-3,36 (m, 3H), 3,27-3,04 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31-2,05 (m, 3H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 3

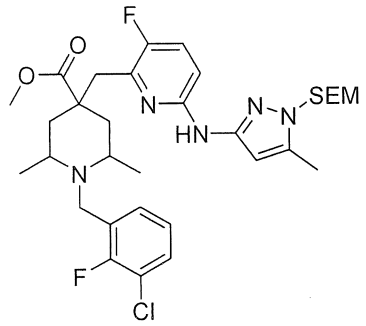
Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: metyl-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2,6- dimetylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 1, INT B6 (604mg, 1,929mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (443 mg, Y=46%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 503 $[M+H]^+$.

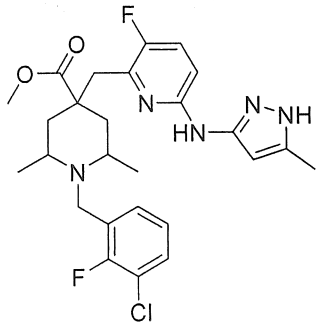
Bước 2: Metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)- etoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylat



Bổ sung 5-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H- pyrazol-3-amin (328 mg, 1,443 mmol), XPhos.Pd.G2 (98 mg, 0,125 mmol), Xphos (121 mg, 0,254 mmol) và Cs_2CO_3 (570 mg, 1,749 mmol) trong hydro vào dung dịch chứa metyl-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylat (391 mg, 0,779 mmol) trong 1,4-dioxan (20 ml). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C và được khuấy trong 5 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ

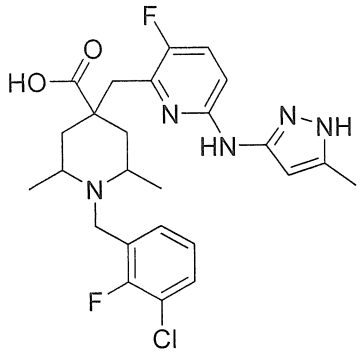
được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4- ((3-floro-6-((5-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylat (295 mg, Y=58%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 648 $[M+H]^+$.

Bước 3: metyl-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino) pyridin-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylat



Bổ sung TFA (10 mL) vào dung dịch chứa metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1-((2- (trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylat (295mg, 0,455mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi nó được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL). Sau đó, hỗn hợp tạo thành được chiết với DCM (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra metyl-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylat (171 mg, Y= 73%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$.

Bước 4: Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylic

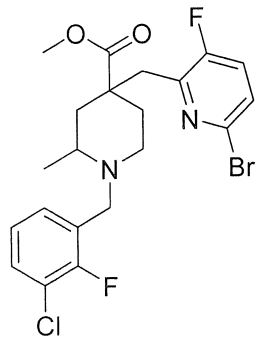


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 1, Metyl-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino) pyridin-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylat (97 mg, 0,187 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (15 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 504$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,86 (d, J = 5,7 Hz, 3H).

Ví dụ 4

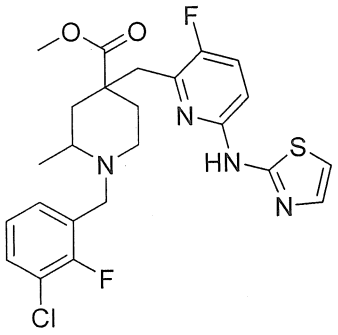
Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-(thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)metyl)-2- metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: metyl 4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl) -2-metylpiperidin-4-carboxylat



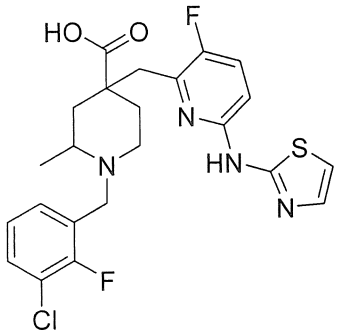
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 1, INT B7 (2,12 g, 4,963 mmol) và INT A1 (1,52 g, 6,802 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (904 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 467, 469 $[M+H]^+$.

Bước 2: metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-(thiazol-2-ylamino) pyridin-2-yl) metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Bổ sung thiazol-2-amin (53 mg, 0,53 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (157 mg, 0,17 mmol), brettphos (99 mg, 0,18 mmol) và Cs_2CO_3 (346 mg, 1,06 mmol) trong hydro vào dung dịch chứa metyl 4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (151 mg, 0,31 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước (50 mL). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (3×50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel với (etyl axetat/hexan =20%~100%) để tạo ra metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-(thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (130 mg) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 507 $[M+H]^+$.

Bước 3: Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-(thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)metyl)- 2-metylpiperidin-4-carboxylic



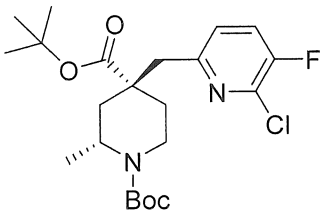
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 1, metyl 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-(thiazol-2-ylamino)pyridin-2-yl)metyl)-

2- metylpiperidin-4-carboxylat (130 mg, 0,26 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (14 mg) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ESI, m/z): 493 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75-7,67 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,46 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 4,40 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,66-3,36 (m, 4H), 2,43-2,19 (m, 2H), 2,11-19,2 (m, 2H), 1,63 (s, 3H).

Ví dụ 5

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino) pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

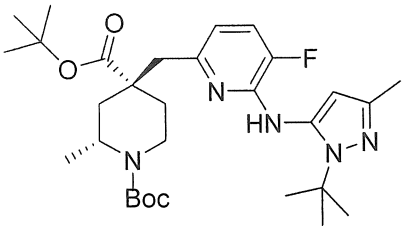
Bước 1: di-tert-butyl-(2R, 4R)-4-((6-cloro-5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Dung dịch chứa diisopropylamin (928 mg, 9,171 mmol) trong THF (2 ml) được làm lạnh đến nhiệt độ -70~-80°C trong hydro. n-Butyl lithi 2,5 M trong THF (4,0 ml, 10 mmol) được bổ sung từng giọt. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, dung dịch chứa INT B2 (1,28 g, 4,275 mmol) trong THF (4 ml) được bổ sung từ từ và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -50°C~ -70°C trong 1 giờ.

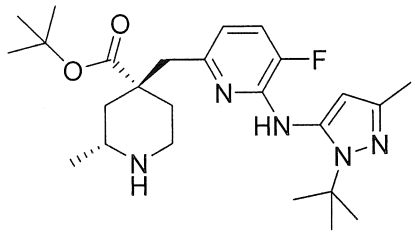
Dung dịch chứa INT A2 (1094 mg, 4,874 mmol) trong THF (4 mL) được bổ sung và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -70°C đến -80°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL). Dung dịch tạo thành được pha loãng với EtOAc (100 ml × 3). Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm và cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 879 mg hợp chất tiêu đề. LCMS (ESI, m/z): 443 $[M+H]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)- 5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Hỗn hợp của di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl piperidin-1,4-dicarboxylat (1071 mg, 2,418 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (553 mg, 603,899 μmol), dimetylbisdiphenylphosphinoxant-hen (413 mg, 713,771 μmol), 1-tert-butyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-amin (398 mg, 2,598 mmol) và K_3PO_4 (1442 mg, 6,793 mmol) trong 1,4-dioxan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ trong hydro. Dung dịch tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước muối và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 0,83 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 560 $[M+H]^+$.

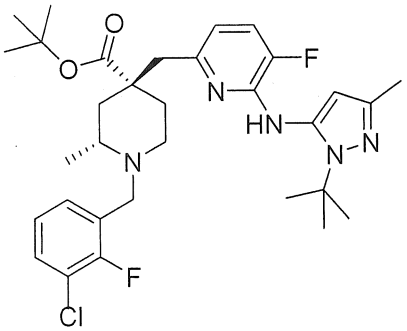
Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)-5-floro pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)-5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (1,98g, 3,538mmol) trong diclorometan (24 ml) được bổ sung axit trifloroaxetic (4 ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa (100 ml) và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN/0,03 axit

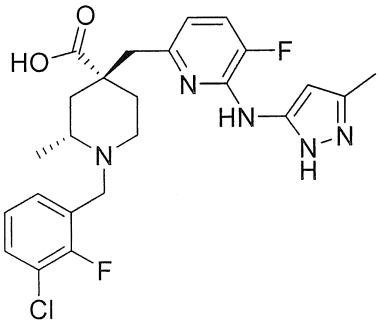
formic để tạo ra 1,24 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 460 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)-5- floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl) amino)-5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (1,19 g, 2,589 mmol), kali cacbonat (1,65 g, 11,939 mmol) và 6-cloropyridin-3- cacbonitril (1,38 g, 9,96 mmol) trong ACN (30 mL) được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (0~30%) để tạo ra 1,309 g hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 602 $[M+H]^+$.

Bước 5: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino) pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

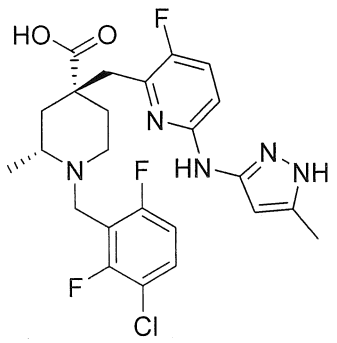


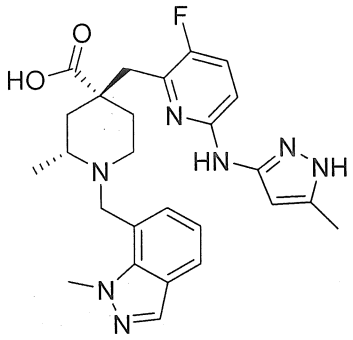
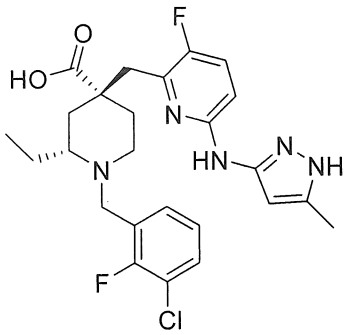
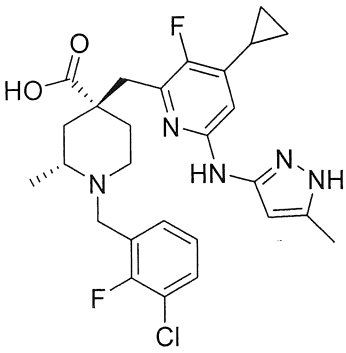
Dung dịch chứa tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)- 5-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (1,28 g, 2,126 mmol) trong axit formic (20 mL) được khuấy hồi lưu trong 4

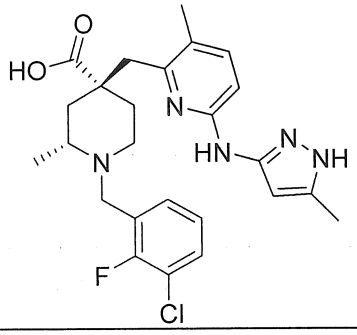
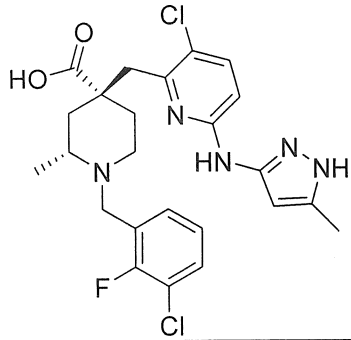
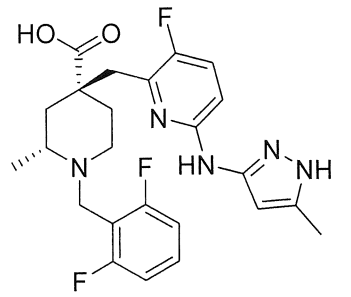
giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch tạo thành được cô. Cặn tạo thành được hòa tan trong nước (40 mL) ở nhiệt độ 0°C và điều chỉnh PH=6~7 bằng dung dịch chứa nước natri hydroxit (5 M). Hỗn hợp tạo thành được chiết với DCM (3×100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng MeOH/nước để tạo ra 658 mg hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 490 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,56-7,42 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t,1H), 6,68 (dd, J = 8,0, 3,1 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,41 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,12 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,92 (t, 2H), 1,84 (dd, J = 14,2, 10,6 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

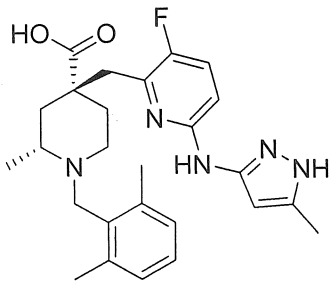
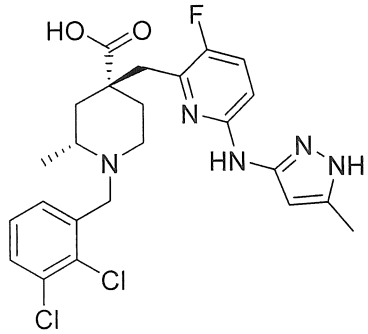
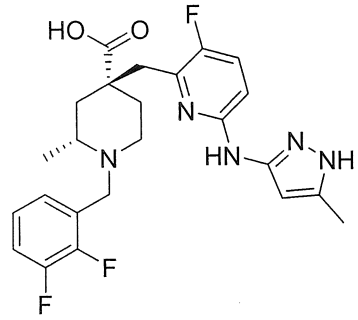
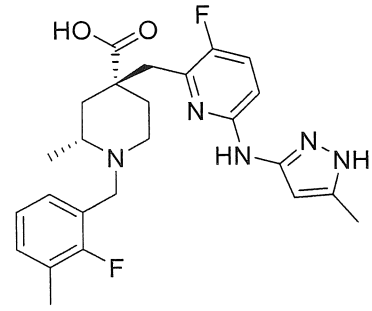
Các ví dụ dưới đây trong bảng 1 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian tương ứng.

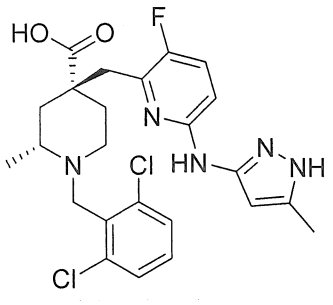
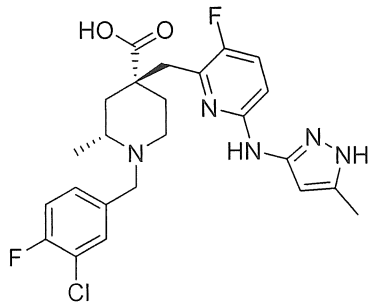
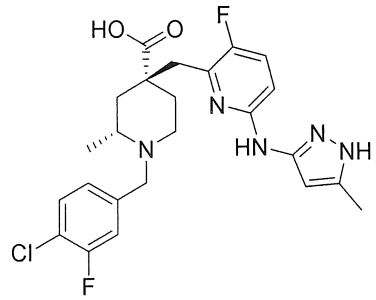
Bảng 1

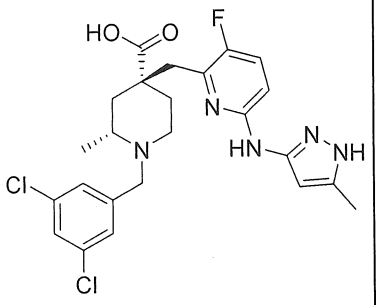
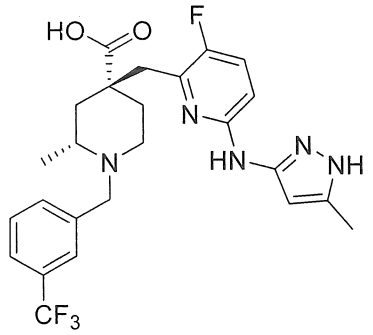
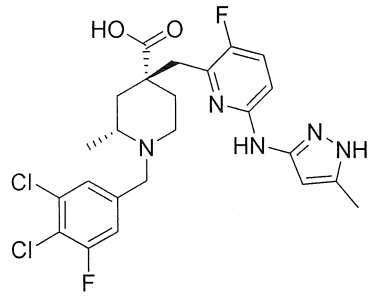
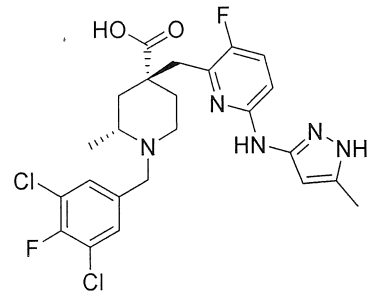
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
6.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,10 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,16 (d, *J* = 66,6 Hz, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,07 – 1,66 (m, 4H), 1,34 (t, *J* = 18,2 Hz, 3H). MS: 508$(M+H)^+$

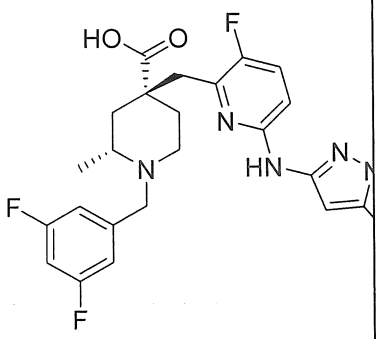
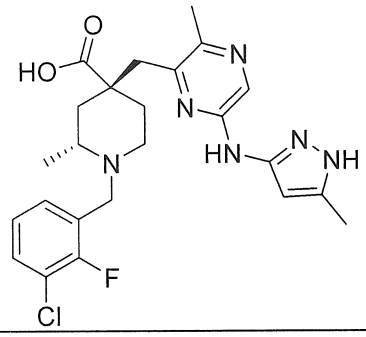
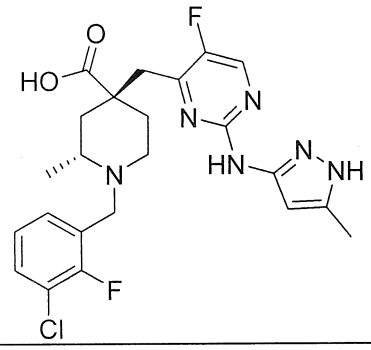
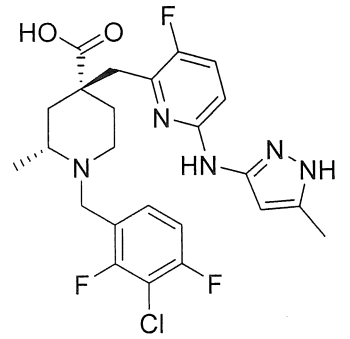
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
7.		Axit 4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((1-metyl-1H-indazol-7-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 10,2, 4,9 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 3,52 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 13,5 Hz, 3H), 3,13 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07 – 1,85 (m, 2H), 1,57 (dd, J = 14,3, 6,1 Hz, 4H). MS: 492$(M+H)^+$
8.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,34 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,18 – 3,08 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,87 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,89 (dd, J = 37,2, 15,9 Hz, 6H), 0,85 (dd, J = 18,8, 11,9 Hz, 3H). MS: 504 $(M+H)^+$
9.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclopropyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,33 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,10 (s, 4H), 1,57 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 0,83 (s, 2H). MS: 530 $(M+H)^+$

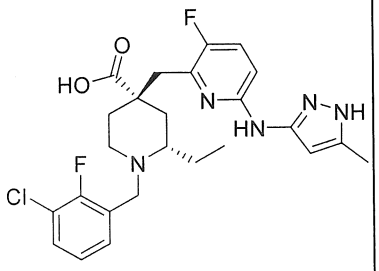
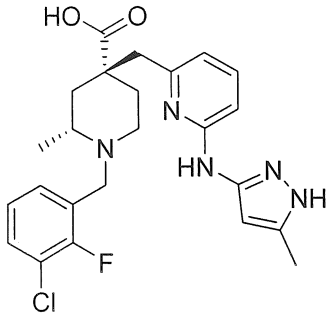
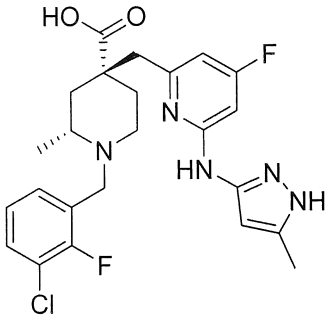
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
10.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 10,4, 4,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,41 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,54-3,35 (m, 3H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,44-2,07 (m, 10H), 1,57 (s, 3H). MS: 486 $(M+H)^+$
11.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-cloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,39 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,59-3,37 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,35-2,04 (m, 4H), 1,60 (d, J = 6,0, 3H), 1,43-1,35 (m, 1H). MS: 506 $(M+H)^+$
12.		Axit (2R,4R)-1-(2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 – 7,35 (m, 1H), 7,25 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8, 5 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,40 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,91 (d , J = 13,3 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 30,3 Hz, 1H), 3,20 – 2,86 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,86 (d d, J = 31,0, 19,9 Hz, 4H), 1,3 0 (t, J = 19,4 Hz, 3H). MS: 474 $(M+H)^+$

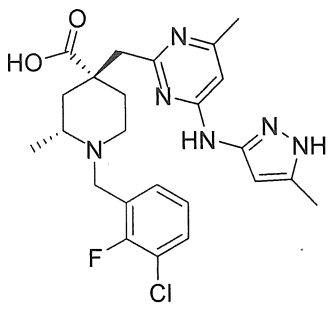
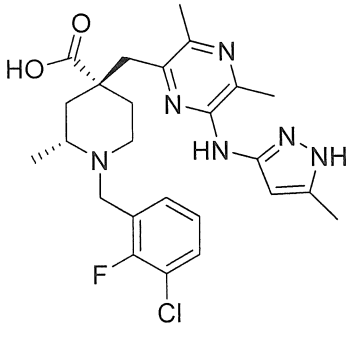
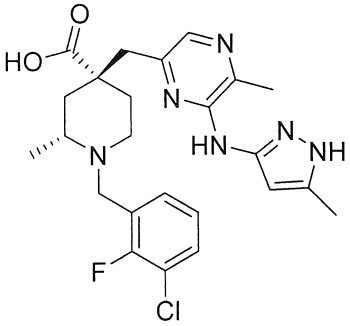
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
13.		Axit (2R,4R)-1-(2,6-dimetylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7 ,41 – 7,28 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8 ,9 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,4 2 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,52 (s, 6H), 2,32 (s, 3 H), 2,29 – 1,99 (m, 4H), 1,6 5 (d, J = 5,8 Hz, 3H). MS: 466 $(M+H)^+$
14.		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 2H), 7,40 (d, J = 6 ,9 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,8 0 (s, 1H), 4,59 (d, J = 12,5 H z, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,66 – 3 ,38 (m, 2H), 3,08 (d, J = 45, 2 Hz, 3H), 2,18 (d, J = 32,8 Hz, 3H), 1,99 (d, J = 58,4 Hz , 4H), 1,37 (d, J = 35,4 Hz, 3 H). MS: 506 $(M+H)^+$
15.		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,35 – 7,17 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,36 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,22 (s, 1H), 3 ,18 – 3,06 (m, 2H), 2,97 (s, 1 H), 2,83 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,89 (dd, J = 3 5,3, 16,3 Hz, 4H), 1,29 (d, J = 5,5 Hz, 3H). MS: 474 $(M+H)^+$
16.		Axit (2R,4R)-1-(2-floro-3-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 7 ,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,82 (s, 1 H), 4,58 (d, J = 12,8 Hz, 1H) , 4,09 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3 ,60 (s, 1H), 3,30 – 3,10 (m, 4 H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) , 2,09 (dd, J = 39,6, 20,0 Hz, 4H), 1,49 (d, J = 5,7 Hz, 3H). MS: 470 $(M+H)^+$

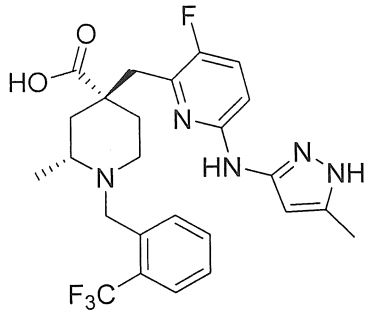
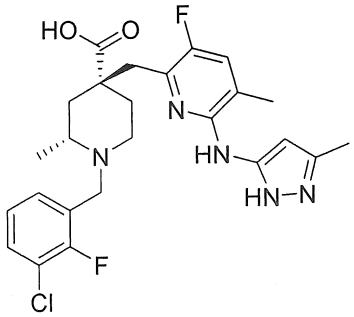
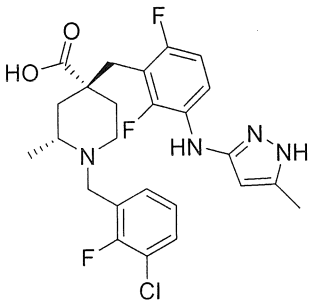
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
17.		Axit (2R,4R)-1-(2,6-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 17,7, 9,9 Hz, 2 H), 6,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 34,4 Hz, 1H), 4, 63 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,47 (s , 1H), 3,29 (s, 2H), 3,07 (s, 2 H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) , 1,87 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1 ,49 (t, J = 12,1 Hz, 3H). MS: 506 $(M+H)^+$
18.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-4-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,64 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 17,4, 8,6 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,48 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 1H), 3,24 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 46,3 Hz, 4H), 1,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H). MS: 490 $(M+H)^+$
19.		Axit (2R,4R)-1-(4-cloro-3-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 22,0 Hz, 1H), 3,25 (t, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,01 (d, *J* = 27,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 53,4 Hz, 4H), 1,51 – 1,35 (m, 3H). MS: 490 $(M+H)^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
20.		Axit (2R,4R)-1-(3,5-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 7,42 – 7,22 (m, 1H), 6,83 – 6,70 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,30 – 3,14 (m, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,85 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (dd, *J* = 39,8, 15,4 Hz, 4H), 1,33 (t, *J* = 8,2 Hz, 3H). MS: 506 $(M+H)^+$
21.		Axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(3-(trifloromethyl)benzyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 22,0 Hz, 1H), 3,25 (t, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,01 (d, *J* = 27,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 53,4 Hz, 4H), 1,51 – 1,35 (m, 3H). MS: 506 $(M+H)^+$
22.		Axit (2R,4R)-1-(3,4-dicloro-5-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,21 (d, *J* = 51,7 Hz, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,02 (s, 4H), 1,33 (s, 3H). MS: 524 $(M+H)^+$
23.		Axit (2R,4R)-1-(3,5-dicloro-4-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,81 – 3,62 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (s, 4H), 1,31 (s, 3H). MS: 524 $(M+H)^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
24.		Axit (2R,4R)-1-(3,5-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,36 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,35 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,23 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 43,1 Hz, 4H), 1,36 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H). MS: 474 $(M+H)^+$
25.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,05 (s, 1H), 7,48 (dt, J = 14,3, 6,7 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,15 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 3H). MS: 487 $(M+H)^+$
26.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	MS: 491 $(M+H)^+$
27.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,4-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (dd, *J* = 14,5, 7,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,01 (s, 1H), 2,84 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,10 – 1,77 (m, 4H), 1,35 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H). MS: 508 $(M+H)^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
28.		Axit (2S,4S)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,38 (ddt, J = 60,4, 51,4, 7,7 Hz, 4H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,37 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,26 – 3,14 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,88 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,11 – 1,78 (m, 5H), 1,72 – 1,48 (m, 1H), 1,04 – 0,81 (m, 3H). MS: 504 $(M+H)^+$
29.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68-7,53 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,90-4,78 (m, 2H), 4,38 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,29 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,18-1,99 (m, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,25-1,16 (m, 1H). MS: 472 $(M+H)^+$
30.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,74-7,65 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,46 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 3H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28-1,99 (m, 4H), 1,61 (s, 3H), 1,35-1,26 (m, 1H). MS: 409 $(M+H)^+$

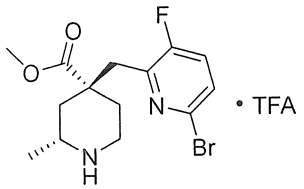
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
31.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	MS: 409 $(M+H)^+$
32.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,52 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,79 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,72 – 3,48 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40 – 2,17 (m, 4H), 1,57 (d, J = 5,6 Hz, 3H). MS: 501$(M+H)^+$
33.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,76 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), , 6,33 (s, 1H), 4,85 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,44-3,40 (s, 1H), 3,08-3,10 (dd, J = 31,8, 13,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09-2,08 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,99 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,87-1,85 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 22,2 Hz, 1H). MS: 487$(M+H)^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
34.		Axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl)benzyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 64,3 Hz, 4H), 7,43 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,04 - 3,15 (m, 2H), 2,34 – 2,20 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 1,44 (s, 3H). MS: 506$(M+H)^+$
35.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71-7,65 (m, 2H), 7,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,45 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,58-3,35 (m, 4H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,63 (s, 3H). MS:504$(M+H)^+$
36.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-(2,6-difloro-3-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)benzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 1H), 6,90 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 23,0, 12,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,21 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,92 (d, J = 20,5 Hz, 1H),2,17 (s, 3H), 2,10 – 2,07(m, 1H)1,92 – 1,82 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 1H). MS: 507$(M+H)^+$

Ví dụ 37

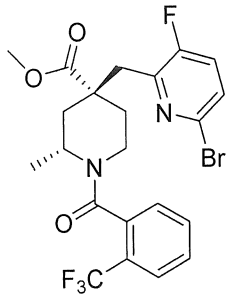
Axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl)benzoyl)piperidin-4-carboxylic

Bước 1: metyl (2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4- carboxylat trifloroaxetat



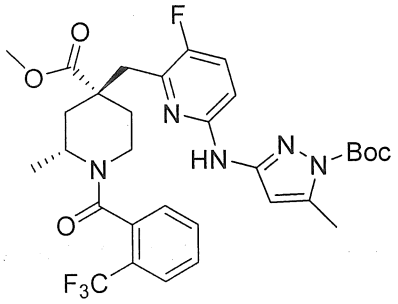
Bổ sung axit trifloroaxetic (2 mL) vào dung dịch chứa INT C5 (310 mg, 0,898 mmol) trong DCM (4 ml). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra metyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl) metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl)benzoyl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua (310 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 517 $[M+H]^+$.

Bước 2: metyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1- (2-(trifloromethyl)benzoyl)piperidin-4-carboxylat



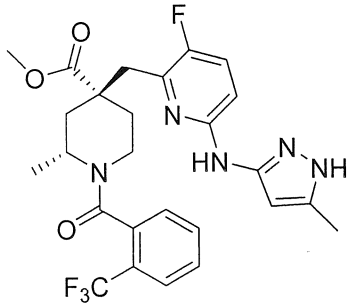
Bổ sung axit 2-(trifloromethyl)benzoic (255 mg, 1,341 mmol), DIEA (698 mg,6,911 mmol) và HATU (689 mg,1,812 mmol) vào dung dịch chứa metyl (2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl piperidin-4-carboxylat trifloroaxetat (310 mg, 0,898 mmol) trong DMF (10ml). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được lọc. Dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra metyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl) benzoyl)piperidin-4-carboxylat (451 mg, Y=97%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 517 $[M+H]^+$.

Bước 3: metyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl)benzoyl)piperidin-4-carboxylat



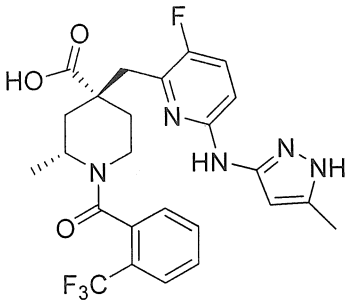
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 1, metyl l-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl) benzoyl)piperidin-4-carboxylat (451 mg, 0,872 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (450 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 634 $[M+H]^+$.

Bước 4: metyl-(2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl) metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl)benzoyl)piperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 1, metyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl)-benzoyl)piperidin-4-carboxylat (450 mg, 0,699 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (391 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 534 $[M+H]^+$.

Bước 5: Axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2- yl)metyl)-2- metyl-1-(2-(trifloromethyl)benzoyl)piperidin-4-carboxylic

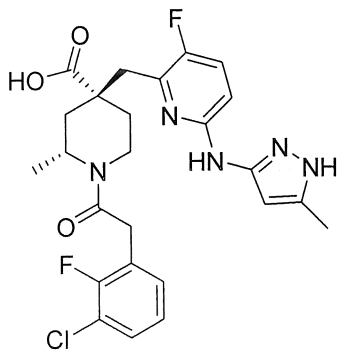


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 1, metyl-(2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl)benzoyl)piperidin-4- carboxylat (191 mg, 0,367 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề 11 mg là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 520 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 – 7,26 (m, 5H), 6,89 (dd, J = 15,6, 6,3 Hz, 1H), 6,07 – 5,91 (m, 1H), 3,75 – 3,34 (m, 2H), 3,25 – 2,94 (m, 3H), 2,57 – 2,26 (m, 4H), 2,16 – 1,77 (m, 2H), 1,52 (dd, J = 27,1, 13,7 Hz, 1H), 1,24 (ddd, J = 31,3, 22,2, 7,1 Hz, 3H).

Các ví dụ dưới đây trong bảng 2 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian tương ứng.

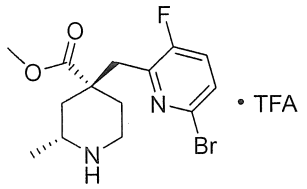
Bảng 2

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
38		Axit (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)axetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,66 (dd, J = 34,5, 19,0 Hz,4H), 2,86 (dd, J = 25,6, 8,9 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,06 (dd, J = 34,9, 27,2 Hz, 4H), 1,19 (s, 3H). MS: 518 $(M+H)^+$

Ví dụ 39

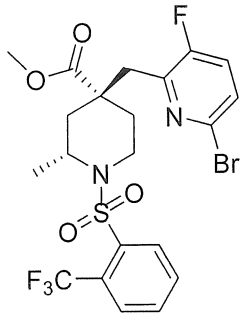
Axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-(2-(trifloromethyl)benzoyl)piperidin-4-carboxylic

Bước 1: metyl (2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4- carboxylat trifloroaxetat



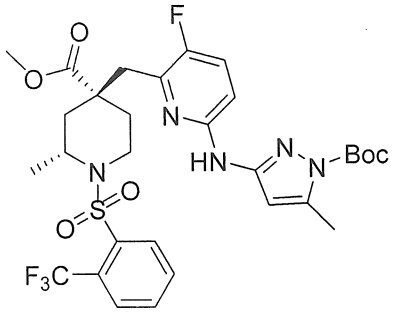
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 để tổng hợp ví dụ 37, INT C5 (1,54 g, 3,458 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (1,33 g) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 345, 347 $[M+H]^+$.

Bước 2: metyl (2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1- ((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylat



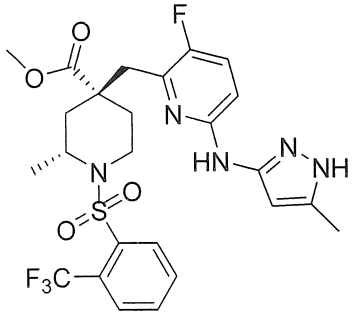
Bổ sung 2-(trifloromethyl)benzensulfonyl clorua (1,42 g, 5,805 mmol) vào dung dịch chứa metyl (2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl piperidin-4-carboxylat trifloroaxetat (1,33 g, 3,853 mmol) và K_2CO_3 (1,62 g, 11,721 mmol) trong THF (15 ml). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp tạo thành được lọc và dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra metyl (2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloro-metyl)phenyl) sulfonyl)piperidin-4-carboxylat (1,07 g) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 553,555 $[M+H]^+$.

Bước 3: metyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylat



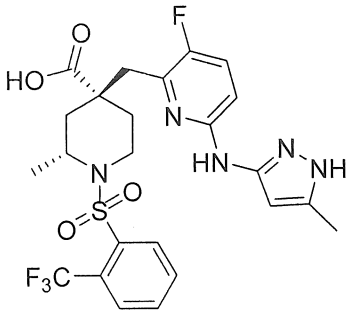
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 1, metyl (2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl) phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylat (1,07 g, 1,927 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (2,56 g) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 670 $[M+H]^+$.

Bước 4: metyl (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl) -2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 1, metyl(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylat (2,51 g, 3,746 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (812 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 570 $[M+H]^+$.

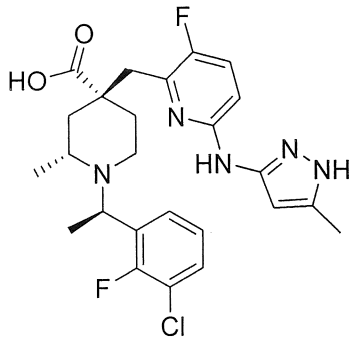
Bước 5: Axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2- yl) metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylic



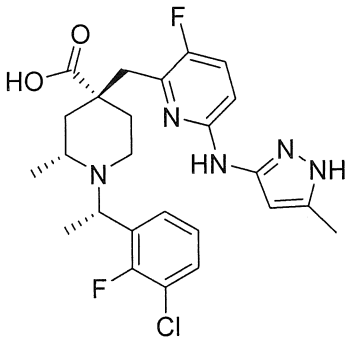
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 1, metyl (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylat (812 mg, 1,425 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề 215 mg là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 556 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,22 (dd, J = 5,6, 3,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 5,6, 3,6 Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,59 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,15 (dd, J = 13,7, 2,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 13,7, 2,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,90 (dd, J = 13,9, 5,7 Hz, 1H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 40 & Ví dụ 41

(2R,4R)-1-((S)-1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

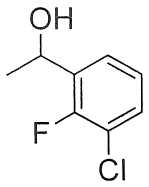


Ví dụ 40



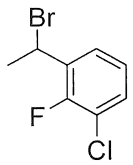
Ví dụ 41

Bước 1: 1-(3-cloro-2-florophenyl)etan-1-ol



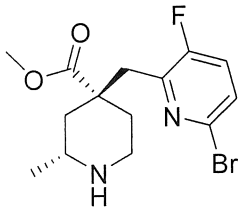
Bổ sung natri borohydrua (1,24 g, 32,778 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa 1-(3-cloro-2-florophenyl)etan-1-on (2,69 g, 15,587mmol) trong metanol (20 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ trước khi nó được làm dừng bằng dung dịch chứa nước HCl 1N (50 mL). Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được áp dụng trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (0~20%) để tạo ra 2,57 g hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng.

Bước 2: 1-(1-bromoetyl)-3-cloro-2-florobenzen



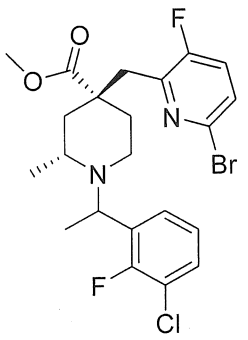
Dung dịch chứa 1-(3-cloro-2-florophenyl)etan-1-ol (2,57 g, 14,719 mmol) , phospho tribromua (4,03 g, 14,888 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (120 mg, 0,982 mmol) trong DCM (20 mL) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được áp dụng trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (0~10%) để tạo ra 2,12 g hợp chất tiêu đề là dầu không màu.

Bước 3: metyl (2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4- carboxylat hydroclorua



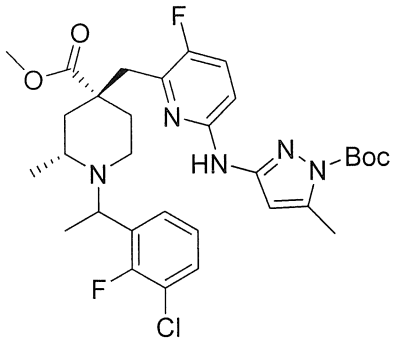
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 để tổng hợp ví dụ 37, INT C5 (2,10 g, 4,719 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (1,75 g) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 345, 347 $[M+H]^+$.

Bước 4: metyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(-1-(3-cloro-2-fluo-rophenyl)etyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



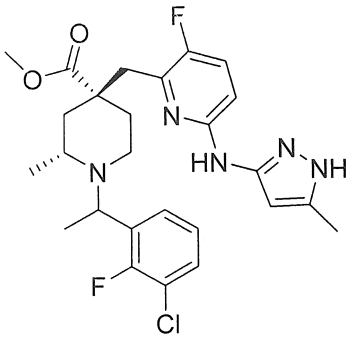
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 để tổng hợp ví dụ 1, metyl (2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (1,03 g, 2,984 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (756 mg, Y=51%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 501, 503 $[M+1]^+$.

Bước 5: metyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floropyridin-2-yl)metyl)-1-(-1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



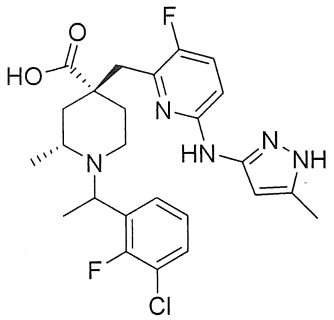
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 1, metyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(-1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (756 mg, 1,509 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (953mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 618 $[M+H]^+$.

Bước 6: metyl-(2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 1, metyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (953 mg, 1,542 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (421 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$.

Bước 7: Axit (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 1, metyl-(2R,4R)-1-(-1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3- yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (421 mg, 0,813 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề 224 mg là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 504 [M+H]+.

(2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl) amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế, tạo ra ví dụ 40 (121 mg) và ví dụ 41 (87 mg) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 40

LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85-7,53 (m, 3H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,64-3,42 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (d, J = 37,9 Hz, 4H), 1,80 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,59 (s, 3H).

Ví dụ 41

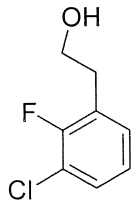
LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,67 (d, J = 35,9 Hz, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,14 (dd, J = 20,5, 12,4 Hz, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 25,2 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,61 (s, 1H), 1,45-1,11 (m, 3H).

Ví dụ 42

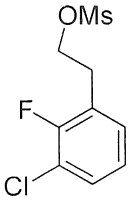
Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: 2-(3-cloro-2-florophenyl)etan-1-ol



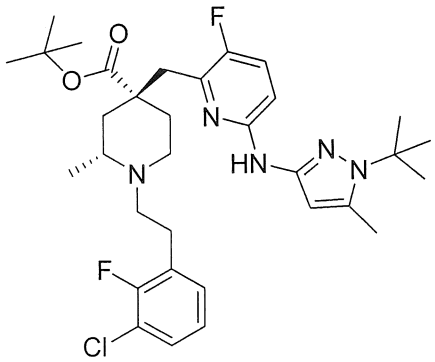
Bổ sung phức hợp boran-tetrahydrofuran (5,4 ml) vào dung dịch chứa axit 2-(3-cloro-2-florophenyl)axetic (510 mg, 2,704 mmol) trong THF (5 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy hồi lưu trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm bay hơi để loại bỏ dung môi. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (0~30%) để tạo ra 2-(3-cloro-2- florophenyl)etan-1-ol (466 mg) là dầu.

Bước 2: 3-cloro-2-florophenetyl metansulfonat



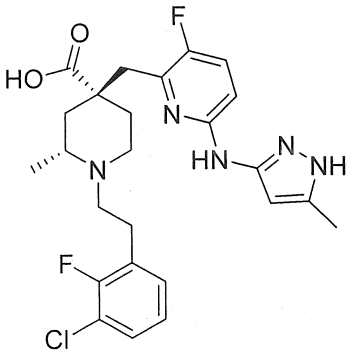
Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (129 mg, 1,126 mmol) ở nhiệt độ 0~5°C vào dung dịch chứa 2-(3-cloro-2-florophenyl)etan-1-ol (107 mg, 0,613 mmol) và trietylamin (183 mg, 1,808 mmol) trong diclorometan (4 ml). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ trước khi nó được làm dừng bằng nước (10 mL). Dung dịch tạo thành được chiết với DCM (3×30 mL). Lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không để tạo ra 3-cloro-2-florophenetyl metansulfonat (164 mg, 0,649 mmol) là dầu màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florophenetyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Bổ sung 3-cloro-2-florophenetyl metansulfonat (164 mg, 0,649 mmol) vào hỗn hợp của tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (97 mg, 0,211 mmol), kali cacbonat (138 mg, 0,999 mmol) trong ACN (4 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 15 giờ, sau đó chất rắn được lọc bỏ và dung dịch tạo thành được cô trong chân không. Cặn tạo thành được áp dụng trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (0~70%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (17 mg, 0,130 mmol) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 616 $[M+1]^+$.

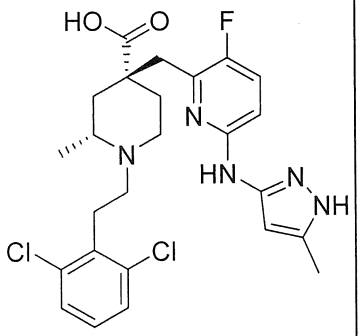
Bước 4: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl) amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 của ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florophenetyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (17 mg, 0,130 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (12 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,68 – 3,33 (m, 5H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,44 (s, 3H).

Các ví dụ dưới đây trong bảng 3 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian tương ứng.

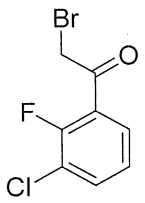
Bảng 3

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
43		Axit (2R,4R)-1-(2,6-diclorophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,61 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,68 – 3,35 (m, 6H), 2,38 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 2,19 (t, J = 30,8 Hz, 4H), 1,50 (d, J = 13,7 Hz, 3H), -0,00 (s, 2H). MS: 520 $(M+H)^+$

Ví dụ 44

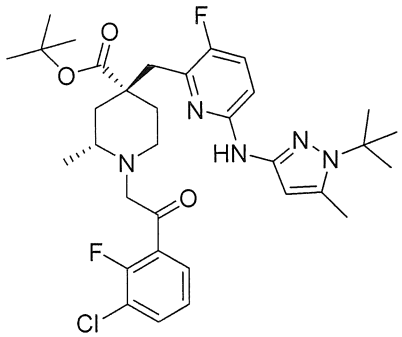
Axit (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)-2-oxoetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: 2-bromo-1-(3-cloro-2-florophenyl)etan-1-on



Hỗn hợp của 1-(3-cloro-2-florophenyl)etan-1-on (1,004 g, 5,817 mmol), NBS (1,393 g, 7,827 mmol), kali dihydro phosphat (0,282 g, 2,072 mmol) và etanol (12 mL) được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi để loại bỏ dung môi. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 2-bromo-1-(3-cloro-2-floro phenyl)etan-1-on (297 mg, 1,181 mmol) là dầu màu nâu. LCMS (ESI, m/z): 251,253 $[M+1]^+$.

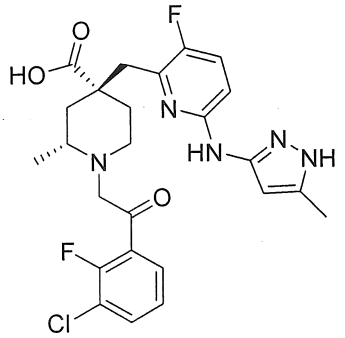
Bước 2: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floropyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)-2-oxoetyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Bổ sung trimetylamin (362 mg, 3,577 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol- 3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (156 mg, 0,339 mmol), 2-bromo-1-(3-cloro-2-florophenyl)etan-1-on (109 mg, 0,433 mmol) trong THF (8 ml). Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm bay hơi để loại bỏ dung môi. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (0~30%) để tạo ra tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-

metyl-1H- pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin- 2-yl)metyl)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)-2-oxoetyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (68 mg, 0,107 mmol) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+1]^+$.

Bước 3: Axit (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)-2-oxoetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H- pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

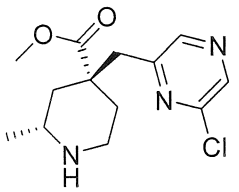


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 của ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)-2-oxoetyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (68 mg, 0,107 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (34 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,00 (ddd, J = 8,0, 6,4, 1,6 Hz, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,62 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,05-3,87 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,56 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,10 (d, J = 14,1 Hz,2H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ví dụ 45

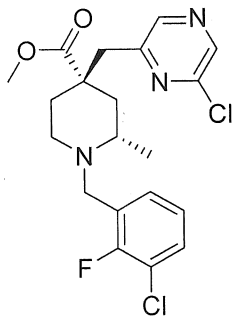
Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

Bước 1: metyl (2R,4R)-4-((6-cloropyrazin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



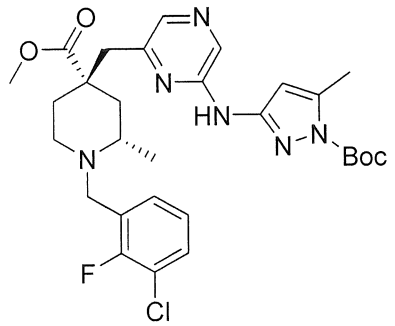
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 để tổng hợp ví dụ 37, INT C4 (298 mg, 0,776 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (210 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 284 $[M+H]^+$.

Bước 2: metyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloropyrazin-2-yl)metyl)-2- metylpiperidin-4-carboxylat



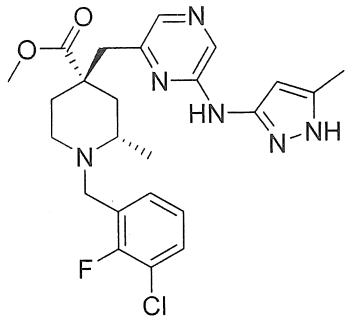
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 để tổng hợp ví dụ 1, metyl (2R,4R)-4-((6-cloropyrazin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4- carboxylat (210 mg, 0,0,64 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (216 mg, thô) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 426 $[M+H]^+$.

Bước 3: metyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



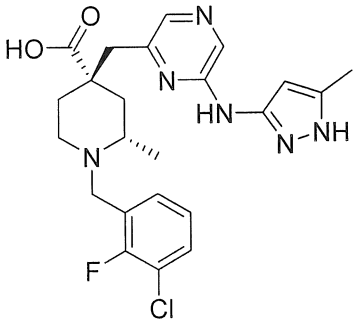
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 1, metyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloropyrazin-2-yl)metyl)-2-metyl piperidin-4-carboxylat (216 mg, thô) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (923 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 587 $[M+H]^+$.

Bước 4: metyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl- 1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 1, metyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H- pyrazol-3-yl)amino) pyrazin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2- metylpiperidin-4-carboxylat (923 mg) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (325 mg, thô) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 487 $[M+H]^+$.

Bước 5: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino) pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

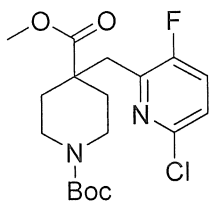


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 1, metyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5- metyl-1H-pyrazol- 3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylat (325 mg) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề 9 mg là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 487 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DLCMS (ESI, m/z)O) δ 9,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,77 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,59 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,54 (s, 50H), 3,14 (d, J = 9,9 Hz, 4H), 2,50 (m, 109H), 2,33 (s, 1H), 2,23 (s, 4H), 2,23 (s, 6H), 2,02 (d, J = 13,4 Hz, 3H), 1,88 (m, 4H), 1,48 (d, J = 6,1 Hz, 5H).

Ví dụ 46

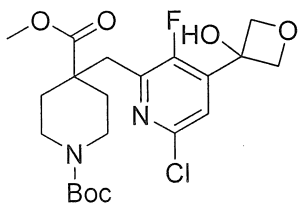
Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic

Bước 1: 1-(tert-butyl)-4-metyl-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 để tổng hợp ví dụ 5, 1-(tert-butyl) 4-metyl piperidin-1,4-dicarboxylat (2,47 g, 10,152 mmol), INT A6 (2,95 g, 13,142mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (1808 mg, Y=46%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 387 $[M+H]^+$.

Bước 2: 1-(tert-butyl)-4-metyl-4-((6-cloro-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat

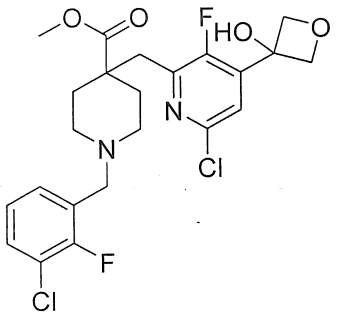


Vào dung dịch chứa diisopropylamin (374 mg, 3,696 mmol) trong THF (5 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C trong hydro. n-Butyl lithi (2,5M) trong hexan (1,3 mL,3,250 mmol) được bổ sung từng giọt trong 10 phút duy trì nhiệt độ bên trong dưới -40°C. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút trước khi dung dịch chứa 1-(tert-butyl)-4- metyl-4-((6-bromo-3-floropyridin-2-yl)metyl) piperidin-1,4-dicarboxylat (777 mg, 2,013 mmol) trong THF (5 ml) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ.

Dung dịch chứa oxetan-3-on (295 mg, 4,094 mmol) trong THF (5 ml) được bổ sung. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -60°C trong 1 giờ trước khi nó được làm dừng bằng dung dịch chứa nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 1-(tert-butyl)-4-metyl-4- ((6-cloro-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin-2-

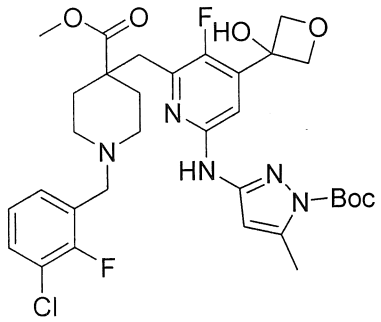
yl)metyl) piperidin-1,4- dicarboxylat (476 mg, Y=52%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

Bước 3: metyl-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl) p-yridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylat



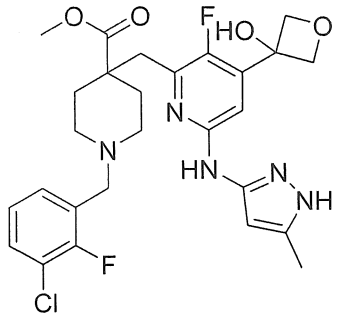
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3&4 để tổng hợp ví dụ 5, 1-(tert-butyl)-4-metyl-4-((6-cloro-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin-2-yl) metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (476 mg, 1,037 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (168 mg, Y=32%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

Bước 4: metyl-4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylat



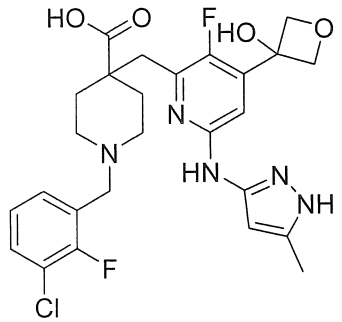
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 1, metyl-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floro-4-(3- hydroxyoxetan-3-yl) p-yridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylat (168 mg, 0,335 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (255 mg, thô) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 662 $[M+H]^+$.

Bước 5: metyl-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 1, metyl-4-((6-((1-(tert-butoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylat (255 mg, thô) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (65 mg, thô) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 562 $[M+H]^+$.

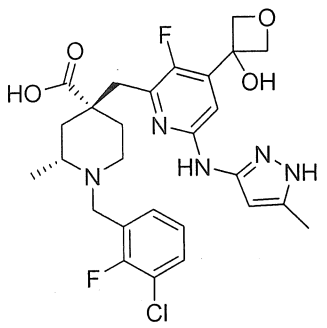
Bước 6: Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-6-((5- metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 1, metyl-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3- yl)-6-((5-met-hyl-1H- pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl) piperidin-4-carboxylat (65 mg) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề 10 mg là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 548 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,08 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,80 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,53 (m, 3H), 3,17 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,93 (s, 2H), 1,31 (s, 2H).

Các ví dụ dưới đây trong bảng 4 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian tương ứng.

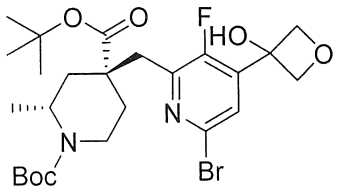
Bảng 4

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
47		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,07 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,44 (d, J = 29,1 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (dd, J = 73,5, 26,6 Hz, 5H), 1,57 (d, J = 6,0 Hz, 3H). MS: 562 $(M+H)^+$

Ví dụ 48

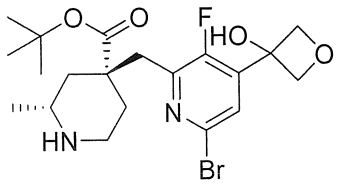
Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-florooxetan-3-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin-2-yl) metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



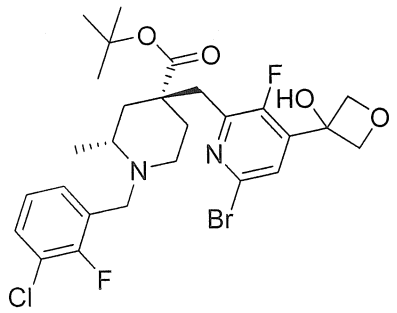
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 43, INT C2 (881mg, 1,808mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (826 mg, Y=83%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 559 $[M+H]^+$.

Bước 2: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin- 2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



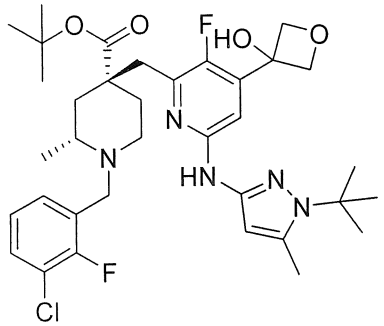
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin -2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (826 mg, 1,476 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (669 mg, Y=98%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin- 2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin-2-yl) metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (669 mg, 1,456 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (577 mg, Y=66%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 601 $[M+H]^+$.

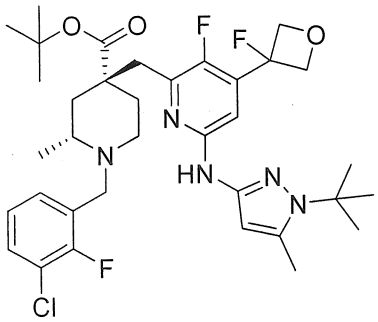
Bước 4: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (577 mg, 958,62 umol) được

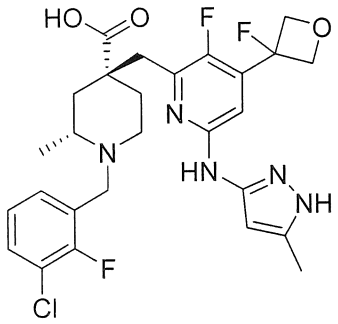
chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (445 mg, Y=69%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 674 $[M+H]^+$.

Bước 5: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(3-florooxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Bổ sung DAST (0,5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3- yl)amino)-3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (194 mg, 0,288 mmol) trong DCM (10 ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch tạo thành được làm dừng bằng dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa. Dung dịch tạo thành được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được áp dụng trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (0~30%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (146 mg, Y=75%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 676 $[M+H]^+$.

Bước 6: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-florooxetan-3-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

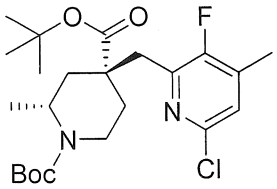


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro- 4-(3-florooxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (146 mg, 215,909 umol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề 21 mg là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 564 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,07 (m, 4H), 3,97 (d, J = 23,5 Hz, 2H), 3,47 (dd, J = 24,6, 3,3 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (m, 5H), 1,60 (m, 3H).

Ví dụ 49

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyraz-ol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat

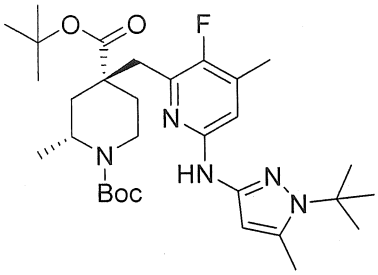


Dung dịch chứa diisopropylamin (2,13 g, 21,050 mmol) trong THF (10 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C trong hydro. n-Butyl lithi (2,5M) trong n-hexan (7,2 mL, 18,286 mmol) được bổ sung. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút trước khi nó được bổ sung dung dịch chứa INT C2 (4,05 g, 9,143 mmol) trong THF (5 ml) từng giọt trong 10 phút duy trì nhiệt độ bên trong dưới -40°C. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ.

Dung dịch chứa iodometan (2,22 mg, 15,641 mmol) trong THF (5 ml) được bổ sung từng giọt dưới -70°C và được khuấy 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước NH_4Cl bão hòa và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-

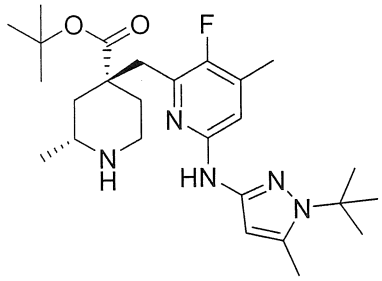
floro-4- metylpyridin-2- yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (3,55 g, Y=85%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 457 $[M+H]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Hỗn hợp của di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2- metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (3,54 g, 7,747 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (2,01 g, 2,195 mmol), dimetylbisdiphenylphosphinoxanthen (1,43 g, 2,471 mmol), 1-tert-butyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-amin (1,56 mg, 10,181 mmol) và K_3PO_4 (5,30 g, 24,969 mmol) trong 1,4-dioxan (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ trong hydro. Dung dịch tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước muối và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra (4,03 g, 7,024 mmol, Y=91%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 574 $[M+H]^+$.

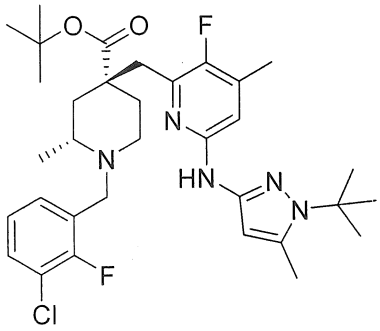
Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa di-tert-butyl(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat

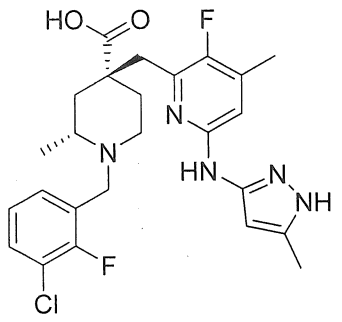
(3,95 g, 6,885 mmol) trong diclorometan (60 ml) được bổ sung axit trifloroaxetic (6 ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa (100 ml) và được chiết với diclorometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra (3,47 g, 7,326mmol, Y=106%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 474 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (3,39 g, 7,158 mmol), kali cacbonat (3,49 g, 25,252 mmol) và 1-(bromometyl)-3-cloro-2-florobenzen (1,48 g, 6,623 mmol) trong ACN (10 mL) được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (0~30%) để tạo ra (3,02 g, 4,410 mmol, Y=68%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 616 $[M+H]^+$.

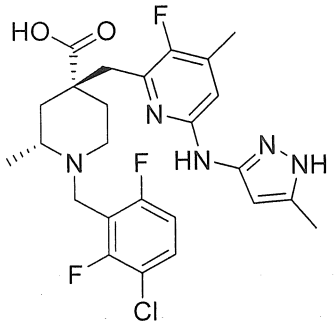
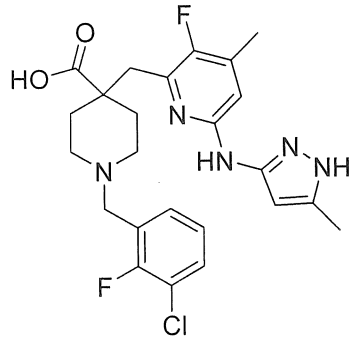
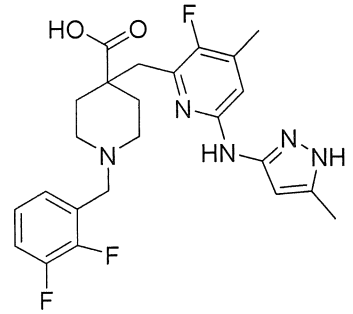
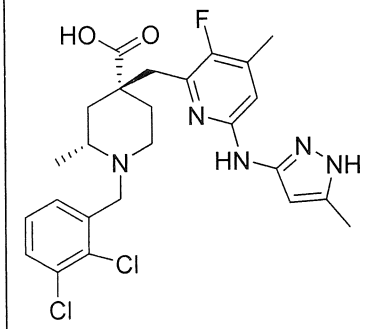
Bước 5: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl- 1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

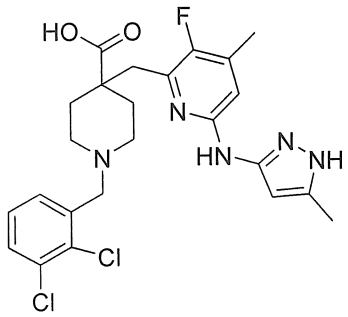
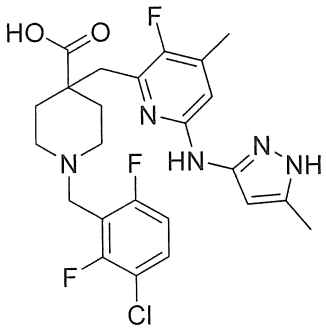
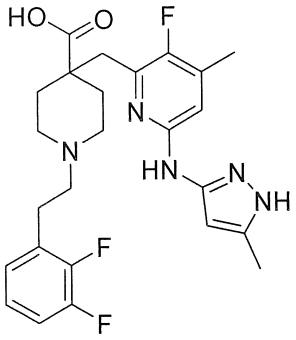
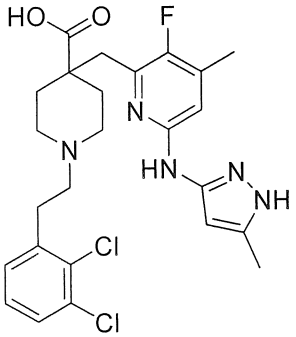


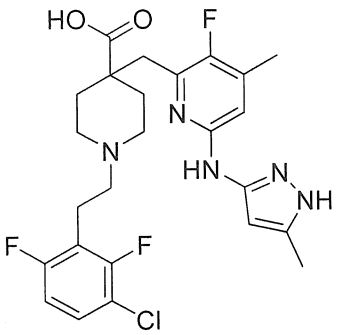
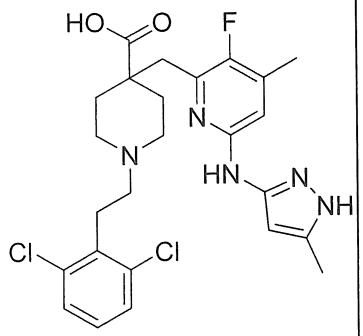
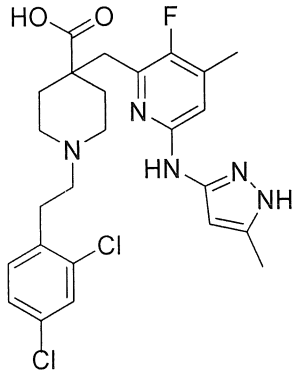
Dung dịch chứa tert-butyl(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (1,81 g, 2,937 mmol) trong axit formic (10 mL) được khuấy hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch tạo thành được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong nước (60 mL) ở nhiệt độ 0°C và điều chỉnh PH=6~7 bằng dung dịch chứa nước natri hydroxit (5 M). Hỗn hợp tạo thành được chiết với DCM (3×100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng MeOH/nước để tạo ra (1,25 g, 2,480 mmol, Y=84%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,36 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,44 (t, J = 19,8 Hz, 8H), 2,40-2,04 (m, 7H), 1,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,31 (s, 1H).

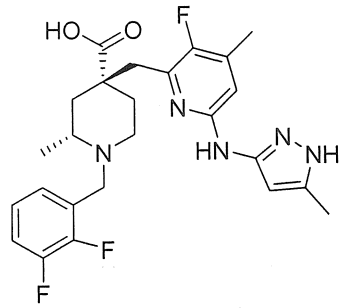
Các ví dụ dưới đây trong bảng 5 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian tương ứng.

Bảng 5

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
50		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,60 (dd, *J* = 14,3, 8,6 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,77 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 38,9 Hz, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 16,1 Hz, 6H), 1,95 (dd, *J* = 38,0, 18,5 Hz, 4H), 1,43 – 1,37 (m, 3H). MS: 522$(M+H)^+$
51		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,22 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,37 (s, 5H), 3,12 (d, J = 22,1 Hz, 3H), 2,37 (s, 2H), 2,27 (s, 4H), 1,86 (s, 2H). MS: 490$(M+H)^+$
52		Axit 1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (s, 1H), 7,47 – 7,16 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 3H), 3,08 (dd, J = 73,2, 39,5 Hz, 5H), 2,30 (d, J = 35,5 Hz, 6H), 1,82 (s, 2H). MS: 474 $(M+H)^+$
53		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diclorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,66 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,31 (dd, *J* = 58,4, 5,0 Hz, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,13 (d, *J* = 14,0 Hz, 6H), 1,83 (d, *J* = 55,0 Hz, 4H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: 520 $(M+H)^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
54		Axit 1-(2,3-diclorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,10 (dd, J = 16,5, 9,4 Hz, 2H), 3,23 – 2,66 (m, 6H), 2,27 (s, 4H), 2,19 (s, 2H), 1,78 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,44 – 1,16 (m, 2H). MS: 506 $(M+H)^+$
55		Axit 1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,27 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,10 (dd, J = 16,5, 9,4 Hz, 2H), 3,23 – 2,66 (m, 6H), 2,27 (s, 4H), 2,19 (s, 2H), 1,78 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,49 – 0,73 (m, 4H). MS: 508 $(M+H)^+$
56		Axit 1-(2,3-diflorophenetyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,18 (dd, *J* = 20,6, 10,0 Hz, 3H), 6,75 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,67 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,23 – 2,99 (m, 6H), 2,48 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 2,33 (d, *J* = 15,3 Hz, 6H), 1,95 (s, 2H). MS: 488 $(M+H)^+$
57		Axit 1-(2,3-diclorophenetyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 2H), 6,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,70 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,09 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 16,2 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 20,6 Hz, 6H), 2,00 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 0,00 (d, J = 3,1 Hz, 2H). MS: 520 $(M+H)^+$

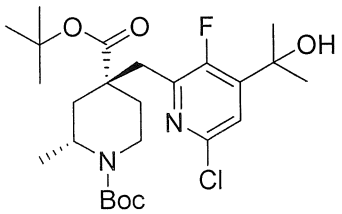
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
58		Axit 1-(3-cloro-2,6-diflorophenetyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,48 (dd, J = 14,4, 8,6 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,69 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 21,2 Hz, 4H), 2,49 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 2,34 (d, J = 17,2 Hz, 6H), 1,95 (s, 2H), 0,01 – -0,01 (m, 4H). MS: 522 $(M+H)^+$
59		Axit 1-(2,6-diclorophenetyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,75 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,39 (t, *J* = 19,5 Hz, 3H), 3,28 – 3,04 (m, 5H), 2,50 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,35 (d, *J* = 18,0 Hz, 6H), 2,01 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H). MS: 520 $(M+H)^+$
60		Axit 1-(2,4-diclorophenetyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 15,7, 8,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,69 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,19 (s, 4H), 3,09 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 2,35 (d, J = 18,3 Hz, 6H), 1,97 (t, J = 12,9 Hz, 2H), -0,00 (s, 2H). MS: 520 $(M+H)^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
61		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,60 (dd, *J* = 14,3, 8,6 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,77 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 38,9 Hz, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,24 (d, *J* = 16,1 Hz, 6H), 1,95 (dd, *J* = 38,0, 18,5 Hz, 4H), 1,43 – 1,37 (m, 3H). MS: 488 $(M+H)^+$

Ví dụ 62

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

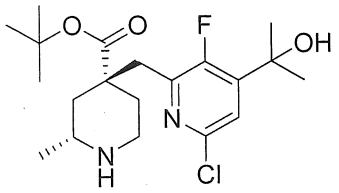
Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Dung dịch chứa diisopropylamin (365 mg, 3,607 mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung n-Butyl lithi (2,5M) trong hexan (1,2 mL, 3,000 mmol) ở nhiệt độ -78°C trong hydro. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút trước khi nó được bổ sung dung dịch chứa INT C3 (616 mg, 1,391 mmol) trong THF (5 ml) từng giọt ở nhiệt độ -70°C. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo thành được bổ sung dung dịch chứa axeton (1,17 g, 0,202 mol) trong THF (5 ml) từng giọt trong 10 phút duy trì nhiệt độ bên trong dưới -70°C và được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải

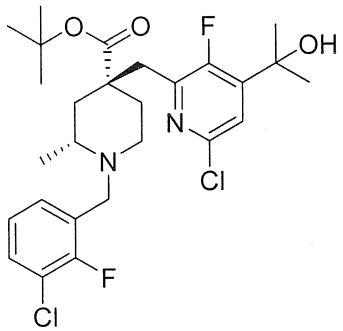
bằng H_2O/ACN để tạo ra di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2- metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (519 mg, Y=74%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 501$[M+H]^+$.

Bước 2: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin- 2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



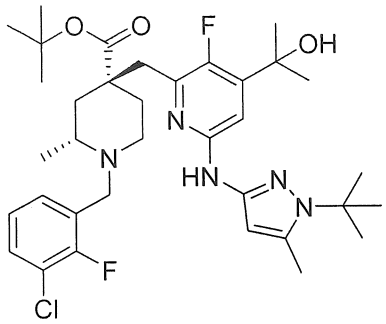
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2- metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (519 mg, 1,036 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (326 mg, Y=79%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 401 $[M+H]^+$.

Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floro-4 -(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



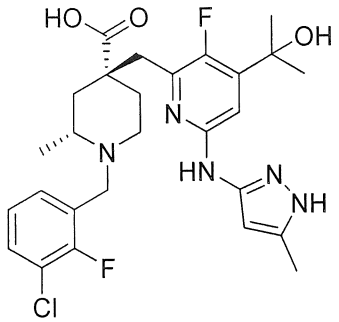
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-pyridin-2-yl)metyl)-2- metylpiperidin-4-carboxylat (326 mg, 0,813 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (377 mg, Y=85%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 543 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl) pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4- carboxylat (243 mg, 0,447 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (168 mg, Y=57%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 660 $[M+H]^+$.

Bước 5: (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

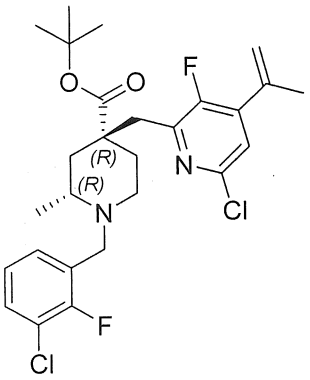


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amino)-3-floro-4-(2- hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin- 4-carboxylat(168 mg, 0,254 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (34 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 548 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,34 (m, 2H), 7,08 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,52 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,69 (s, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,19 (s, 3H).

Ví dụ 63

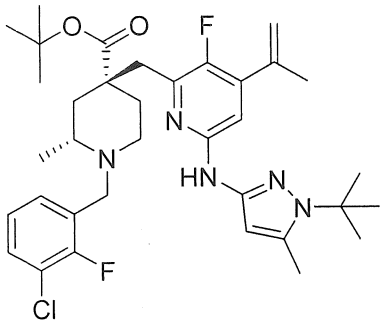
Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isopropyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floro-4-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



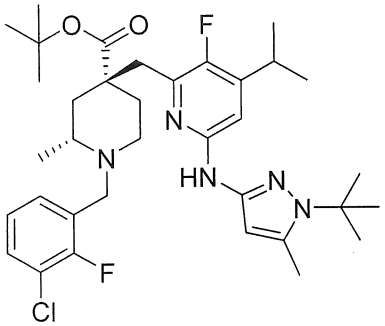
Bổ sung thionyl clorua (2,5 ml) và pyridin (1mL) vào dung dịch chứa tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floro- 4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (185 mg, 0,340 μmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm dừng bằng dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết với DCM (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra tert-butyl (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floro-4-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (118 mg Y=66%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 525 $[M+H]^+$.

Bước 2: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floro-4-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



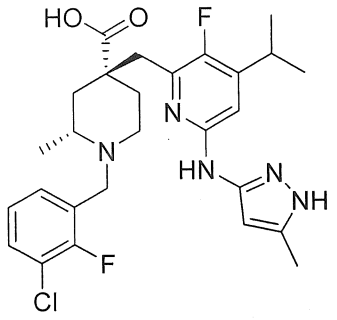
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floro-4-(prop-1-en-2-yl) pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (118 mg, 0,225 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (111 mg, Y=77%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 642 $[M+H]^+$.

Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floro-4-isopropylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (111 mg, 0,173 mmol) và Pd/C (32 mg) trong etyl axetat (20 mL) được thổi với H_2 và được tạo áp bằng H_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được lọc. Dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro- 4-isopropylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (95mg, Y=85%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 644 $[M+H]^+$.

Bước 4: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isopropyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

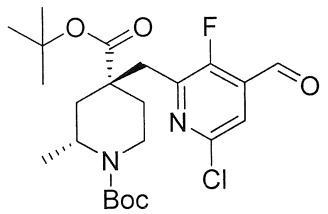


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amino)-3-floro-4-isopropylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (95mg, 0,147 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (35mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 16,2, 8,7 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,41 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (m, 6H), 1,59 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ví dụ 64

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(difloromethyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-formylpyridin-2-yl)metyl)-2- metylpiperidin-1,4-dicarboxylat

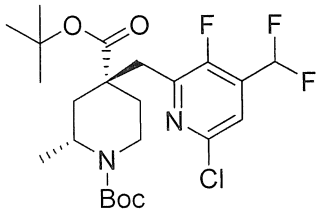


Dung dịch chứa diisopropylamin (1,68 g, 16,603 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung n-Butyl lithi (2,5M) trong hexan (4 mL, 10,00 mmol) ở nhiệt độ -78°C trong hydro. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dung dịch tạo thành

được bổ sung dung dịch chứa INT C3 (2,16 g, 4,876 mmol) trong THF (15 ml) từng giọt trong 10 phút duy trì nhiệt độ bên trong dưới -78°C và được khuấy ở -40°C trong 1 giờ.

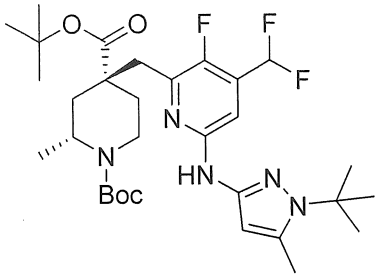
Dung dịch chứa DMF (2,19 g, 29,962 mmol) trong THF (5 ml) được bổ sung vào dung dịch ở trên ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra di-tert-butyl- (2R,4R)-4-((6-cloro- 3-floro-4-formylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (1316 mg, Y=57%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-4-(diflorometyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



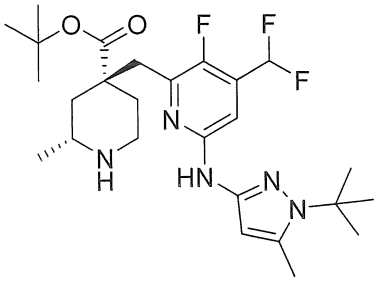
Bổ sung DAST (0,5 ml) vào dung dịch chứa di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-formylpyridin-2- yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (0,189g, 401,307 μmol) trong DCM (50 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-4- (diflorometyl)-3- floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (151 mg Y=76%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 493 $[M+H]^+$.

Bước 3: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4-(diflorometyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



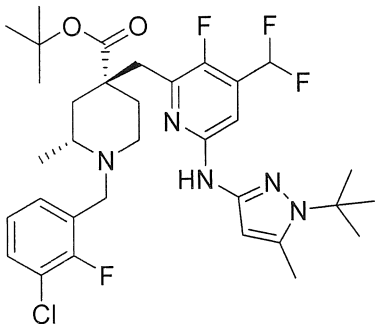
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-4-(difloromethyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (0,151g, 306,314 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (107 mg, Y=57%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 610 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4-(difloromethyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



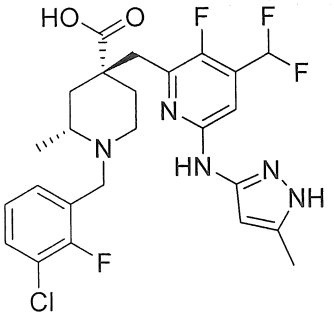
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(difloromethyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (0,107g, 175,490 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (72 mg, Y=80%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 510 $[M+H]^+$.

Bước 5: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4-(difloromethyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(difloromethyl)- 3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (72 mg, 141,176 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (68 mg, Y=74%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 652 $[M+H]^+$.

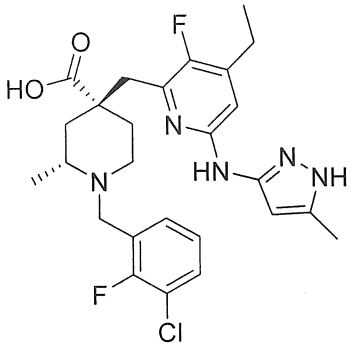
Bước 6: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(difloromethyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



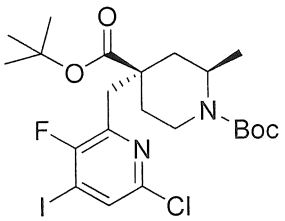
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amino)-4-(difloromethyl)- 3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (68 mg, 104,294 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (11 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,77 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,01 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,85 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,36-4,23 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,28-3,12 (m, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 11,0, 9,2 Hz, 1H), 2,28-2,13 (m, 3H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,42 (t, J = 27,9 Hz, 3H).

Ví dụ 65

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



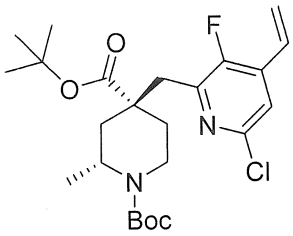
Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-iodopyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Bổ sung n-Butyl lithi (2,5M) trong hexan (2,4 mL, 6,00 mmol) từng giọt ở nhiệt độ -78°C trong hydro vào dung dịch chứa diisopropylamin (1,380 g, 13,636 mmol) trong THF(15 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dung dịch chứa INT C3 (3,02 g, 6,818 mmol) trong THF (10 ml) được bổ sung dưới -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ.

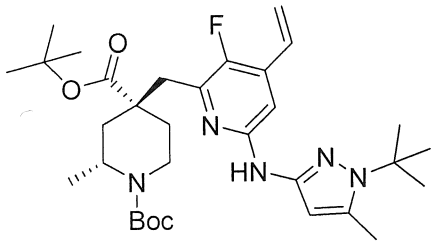
Hỗn hợp tạo thành được bổ sung dung dịch chứa iot (2,06 g, 8,116 mmol) trong THF (5 ml) từng giọt ở nhiệt độ -70°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở -60°C trong 1 giờ trước khi nó được làm dừng bằng dung dịch chứa nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-iodopyridin-2-yl)metyl)- 2- metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (2,8 g, Y=72%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 569 $[M+H]^+$

Bước 2: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-vinylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



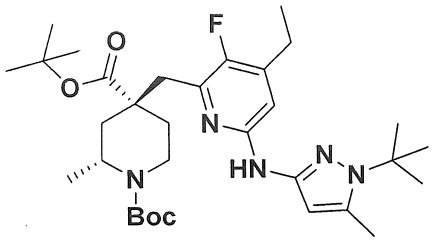
Dung dịch chứa di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-iodopyridin-2-yl)metyl)-2- metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (504 mg, 886,003 μmol), tributyl(vinyl)tin (310 mg, 977,619 μmol), CsF (180 mg, 1,185 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (112 mg, 737,311 μmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) được khuấy ở 95°C trong 4 giờ trong hydro. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành pha loãng với EtOAc (130 mL) và được rửa cùng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (0~10%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (394 mg, Y=95%) là dầu màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 469$[M+H]^+$.

Bước 3: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floro-4-vinylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



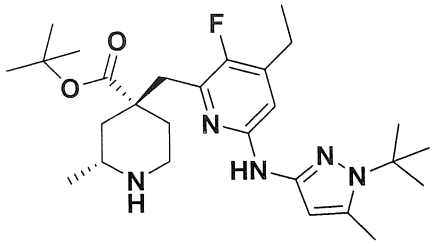
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-vinylpyridin-2- yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (394 mg, 840,107 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (110 mg, Y=22%) là dầu màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 586$[M+H]^+$.

Bước 4: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amino)-4-etyl-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



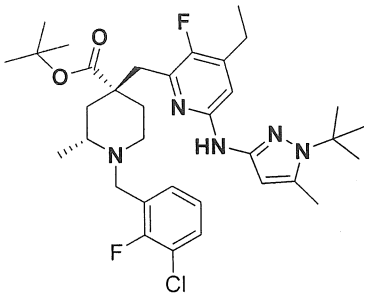
Dung dịch chứa di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floro-4-vinylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (110 mg, 187,793 μmol) và Pd/C (175mg) trong MeOH (10 mL) được thổi H_2 và được tạo áp bằng H_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa với MeOH. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (110 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 588$[M+H]^+$.

Bước 5: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4- etyl-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



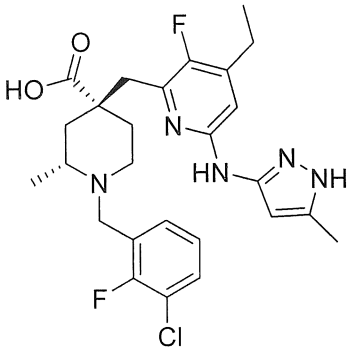
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3- yl)amino)-4-etyl-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat(110 mg, 187,15 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (107 mg) là dầu màu vàng thô. LCMS (ESI, m/z): 488$[M+H]^+$.

Bước 6: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-etyl- 3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-etyl-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (107 mg) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (70 mg, Y=50%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 616$[M+H]^+$.

Bước 7: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3-floro-6-((5-metyl-1H- pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

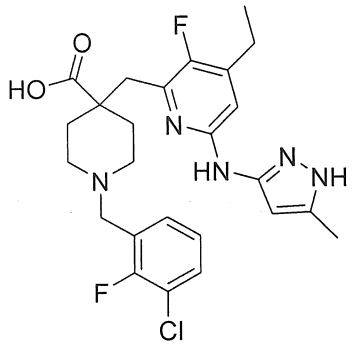


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3- yl)amino)-4-etyl-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florophenyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (70 mg, 110,074 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (38 mg, Y=71%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,69-7,66 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,56-7,54 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,34-7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,41 (s,4H), 2,73 (q, J = 7,5 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,08-2,06 (m, 2H), 1,60-1,57 (s, 3H), 1,29-1,24 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Các ví dụ dưới đây trong bảng 6 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở

trên với các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian tương ứng.

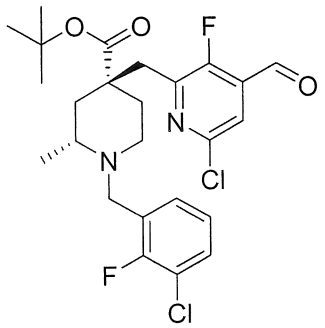
Bảng 6

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
66		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,66 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,13 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,73 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,44 (d, J = 14,4 Hz, 5H), 2,12 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 1,25 (dt, J = 26,2, 12,3 Hz, 3H). MS: 504 $(M+H)^+$

Ví dụ 67

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-3-floro-6-((3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

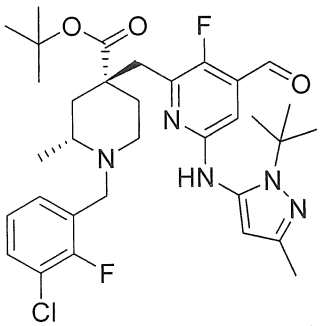
Bước 1: tert-butyl (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floro-4-formylpyridin- 2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floropyridin- 2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (0,258g, 531,528 μmol) trong THF (10 mL) được bổ sung lithi diisopropylamit (2,0M) trong hexan (2,0 mL, 4,000 mmol) ở nhiệt độ -78°C trong hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ.

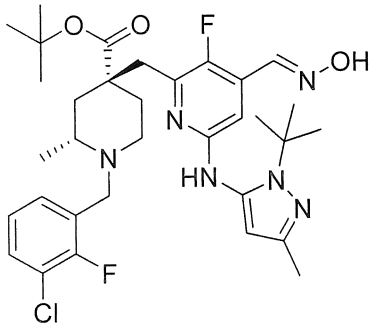
Dung dịch chứa DMF (0,5 mL) trong THF (10 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch ở trên ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro- 2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floro-4-formylpyridin- 2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (78 mg, Y=29%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$.

Bước 2: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)-3- floro- 4-formylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



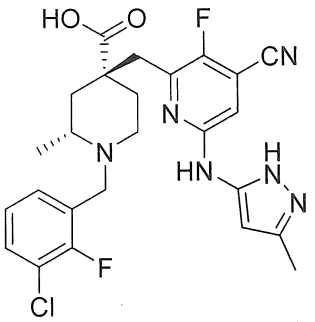
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floro-4-formylpyridin-2-yl) metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (78 mg, 151,927 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (95 mg, Y=100%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+H]^+$.

Bước 3: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)-3 -floro-4-((E)-(hydroxyimino)metyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)-3-floro-4-formylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (96 mg, 152,341 μmol), hydroxylamoniclorit (27 mg, 388,541 μmol) và kali cacbonat (75 mg, 542,670 μmol) trong metanol (3 mL) được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo thành được bổ sung nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra (6-cloro-3- metylpyridin-2-yl)metanol (98 mg Y=100%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 645 $[M+H]^+$.

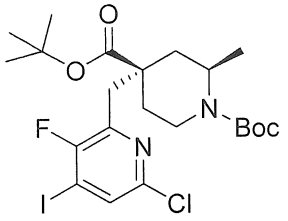
Bước 4: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-3-floro-6-((3-metyl- 1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)-3-floro-4-((E)- (hydroxyimino)metyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (98 mg, 151,895 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (7 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 515 $[M+H]^+$.

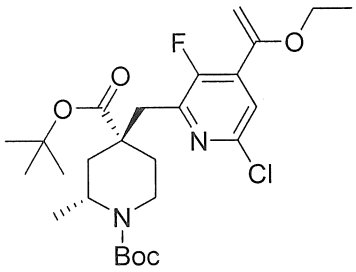
Ví dụ 68: Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-iodopyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



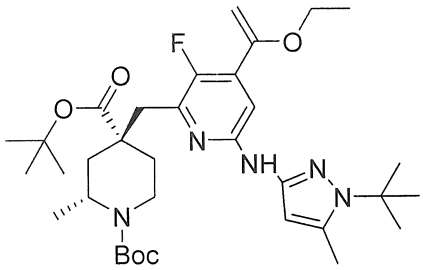
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 của ví dụ 65, INT C3 (3,02 g, 6,818 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (2,8 g, Y=72%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 569 $[M+H]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-4-(1-etoxyvinyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



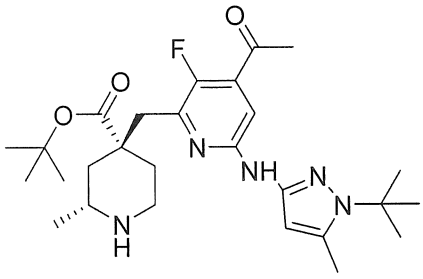
Bổ sung tributyl(1-etoxyvinyl)-stanan (1,11 g, 3,074 mmol) bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,39 g, 552,465 µmol) và xesi florua (0,84 g, 5,530 mmol) trong hydro vào dung dịch chứa di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-iodopyridin-2- yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (1,54 g, 2,707 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL). Hỗn hợp được hồi lưu ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Dịch lọc được pha loãng với etyl axetat và được rửa cùng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-amino-4-(1-etoxyvinyl)-3-floropyridin-2-yl) metyl)- 2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (960 mg, Y=72%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 494 $[M+H]^+$.

Bước 3: di-tert-butyl(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4-(1-etoxyvinyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



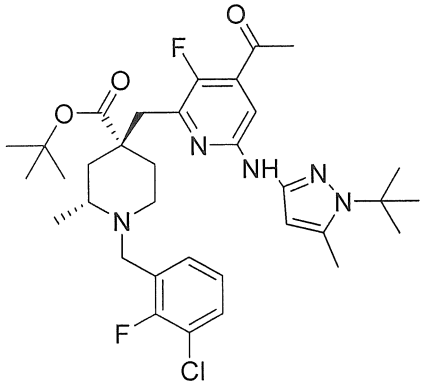
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 của ví dụ 5, di-tert-butyl- (2R,4R)-4-((6-amino-4-(1-etoxyvinyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (960 mg, 1,871 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (1,06 g, Y=90%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl(2R,4R)-4-((4-axetyl-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)ami-no)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



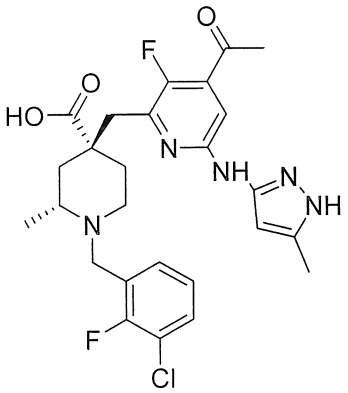
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 của ví dụ 5, di-tert-butyl(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4- (1-etoxyvinyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (806 mg, 1,280 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (766 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 502 $[M+H]^+$.

Bước 5: tert-butyl(2R,4R)-4-((4-axetyl-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)a-mino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 của ví dụ 5, tert-butyl(2R,4R)-4-((4-axetyl-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (766 mg, 1,527 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (420 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 644 $[M+H]^+$.

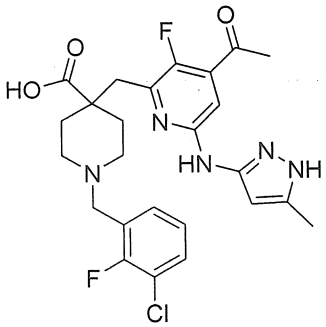
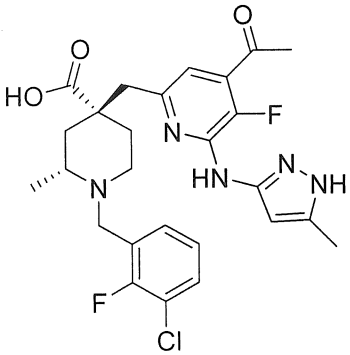
Bước 6: Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-pyridin-2-yl)met-hyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 của ví dụ 5, tert-butyl(2R,4R)-4-((4-axetyl-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (74 mg, 114,872 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (21 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (s, 1H), 7,49 (dt, J = 23,1, 7,1 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,44 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,30-3,29 (m, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,05 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,10-1,81 (m, 4H), 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Các ví dụ dưới đây trong bảng 7 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian tương ứng.

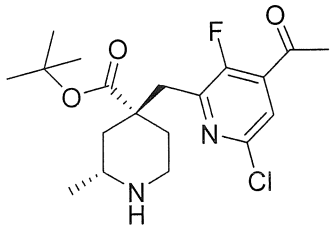
Bảng 7

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
69		Axit 4-((4-axetyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,64 – 3,49 (m, 4H), 3,12 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 2,48 – 2,43 (m,2H), 2,45 (s, 3H), 2,15 (t, J = 12,4 Hz, 2H). MS: 518$(M+H)^+$
70		Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,42 (d, J = 59,9 Hz, 5H), 2,68 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,24 – 1,94 (m, 4H), 1,59 (s, 3H). MS: 532$(M+H)^+$

Ví dụ 71

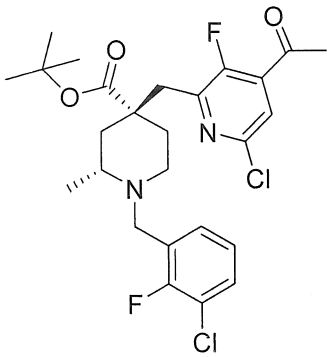
Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: tert-butyl(2R,4R)-4-((4-axetyl-6-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



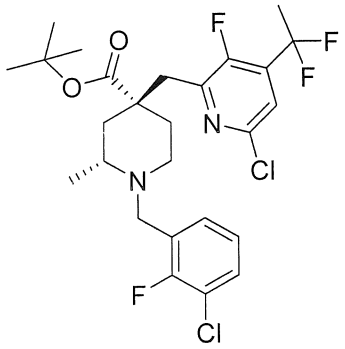
Bổ sung axit trifloroaxetic (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-4-(1-etoxyvinyl)-3-floropyridin- 2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (346 mg, 674,411 μmol) trong DCM (15mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ trước khi nó được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được chiết với DCM (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (340 mg) là dầu màu vàng thô. LCMS (ESI, m/z): 385 $[M+H]^+$.

Bước 2: tert-butyl (2R,4R)-4-((4-axetyl-6-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



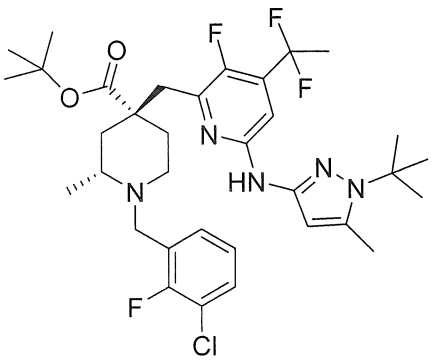
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl(2R,4R)-4-((4-axetyl-6-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (340 mg) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (148 mg, Y=32%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 527 $[M+H]^+$.

Bước 3: tert-butyl (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-4-(1,1-difloroetyl)-3- floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



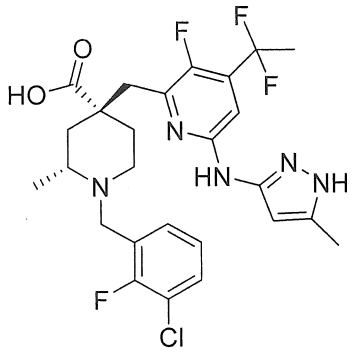
Bổ sung bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (377 mg,1,704 mmol) trong hydro vào dung dịch chứa tert-butyl(2R,4R)-4-((4-axetyl-6-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)- 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (133 mg, 345,570 μmol) trong toluen (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 75°C trong 10 giờ trước khi nó được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được chiết với etyl axetat (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng TLC để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (82mg, Y=43%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 549$[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4-(1,1-difloroetyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-4-(1,1-difloroetyl)- 3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (82 mg, 149,246 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (72 mg,73% hiệu suất) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 666 $[M+H]^+$.

Bước 5: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3-floro-6- ((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

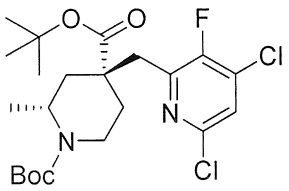


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amino)-4-(1,1-difloroetyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (72 mg, 108,077 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (21 mg, Y=70%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 554$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DLCMS (ESI, m/z)O) δ 7,77 (d, J = 28,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,80 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,99-4,014,38 (s, 1H), 3,39 (d, J = 14,4 Hz, 3H), 3,28-3,27 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,13-3,11 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03-2,02 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,01-1,95 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,36 – 1,15 (m, 1H).

Ví dụ 72

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((4,6-dicloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat

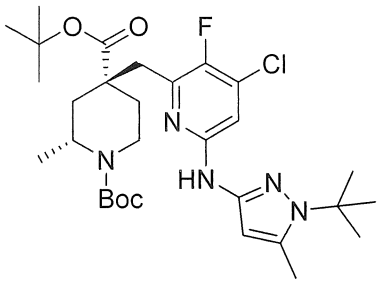


Dung dịch chứa diisopropylamin (3,37 g, 33,304 mmol) trong THF (15 mL) được bổ sung n-Butyl lithi (2,5M) trong hexan (11 mL, 27,5 mmol) từng giọt ở nhiệt độ -78°C trong hydro. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút trước khi nó

được bổ sung dung dịch chứa INT C3 (6,30 g, 14,223 mmol) trong THF (15 ml) ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ.

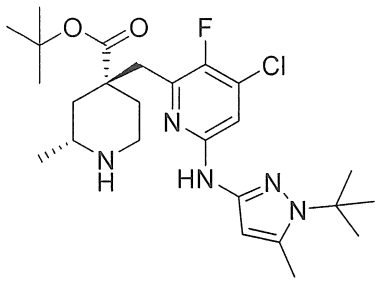
Dung dịch chứa hexacloroetan (2,38 g, 10,053 mmol) trong THF (15 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch ở trên ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H2O/ACN để tạo ra di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((4,6-dicloro-3- floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (2,30 g, Y=34%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 477 [M+H]+.

Bước 2: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



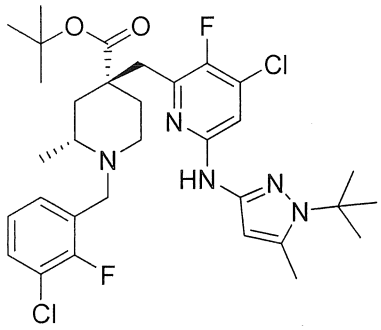
Hỗn hợp của di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((4,6-dicloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (2,3 g, 4,818 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (437 mg, 477,233 µmol), dimetylbisdiphenylphosphinoxanthen (198 mg, 953,955 µmol), 1-tert-butyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-amin (797 mg, 5,202 mmol) và Cs_2CO_3 (3137 mg, 9,628 mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (180 ml) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ trong hydro. Dung dịch tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước muối và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (1,38 g, Y=48%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 594 $[M+H]^+$.

Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3- yl)amino)-4-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (1,38 g, 2,323 mmol) trong diclorometan (20 ml) được bổ sung axit trifloroaxetic (2 ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa (100 ml) và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/CH_3CN/0,03 axit formic để tạo ra (1,24 g, Y=69%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 494 $[M+H]^+$.

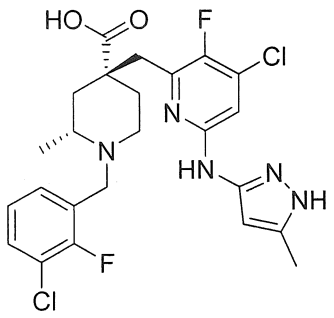
Bước 4: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-cloro-3- floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4- cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (792 mg, 1,603 mmol), kali cacbonat (0,69 g, 4,993 mmol) và 1-(bromometyl)-3-cloro-2-florobenzen (0,4 g, 1,790 mmol) trong ACN (20 mL) được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan

(0~30%) để tạo ra (910 g, Y=89%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 636 $[M+H]^+$.

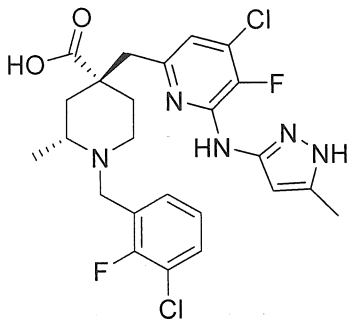
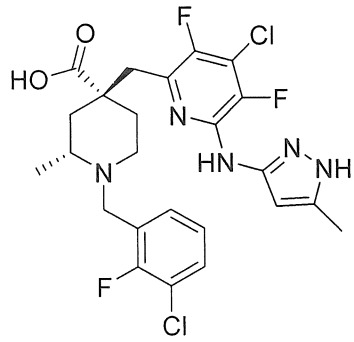
Bước 5: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3-floro-6-((5-metyl-1H- pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



Dung dịch chứa tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (910 mg, 1,429 mmol) trong axit formic (10 mL) được khuấy hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch tạo thành được cô. Cặn được hòa tan trong nước (40 mL) ở nhiệt độ 0°C và điều chỉnh PH=6~7 bằng dung dịch chứa nước natri hydroxit (5 M). Hỗn hợp tạo thành được chiết với DCM (3×100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng MeOH/nước để tạo ra (612 mg, 1,167mmol, Y=82%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 524 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (dt, J = 18,9, 7,1 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,40 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 18,0 Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,23 – 3,02 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

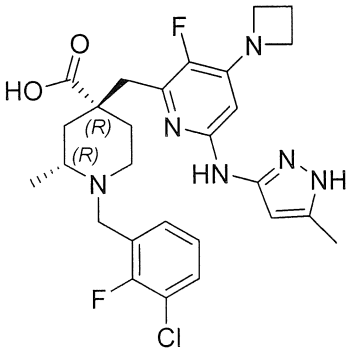
Các ví dụ dưới đây trong bảng 8 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian tương ứng.

Bảng 8

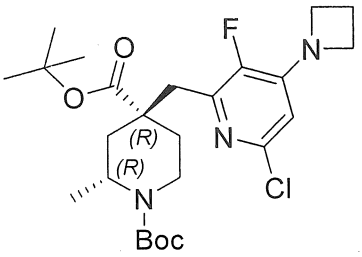
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
73		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 18,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,94 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 4,46 (t, *J* = 21,8 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,69 – 3,38 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,21 – 1,92 (m, 4H), 1,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). MS: 524$(M+H)^+$
74		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (dt, *J* = 19,3, 7,0 Hz, 2H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,51 (dd, *J* = 53,6, 35,6 Hz, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 2,08 (d, *J* = 25,5 Hz, 3H), 1,59 (s, 3H). MS: 542$(M+H)^+$

Ví dụ 75

Axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

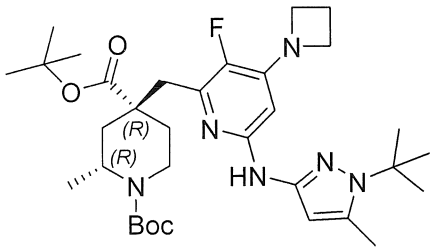


Bước 1 : di-tert-butyl(2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-6-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2- metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



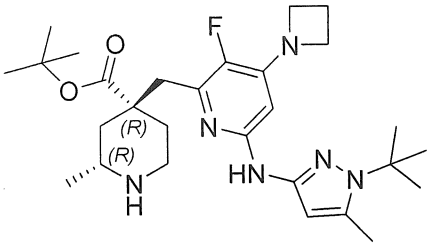
Bổ sung azetidin (64 mg, 1,121 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (123 mg, 951,700 μmol) vào dung dịch chứa di-tert-butyl (2R,4R)-4-((4,6-dicloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)- 2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (102 mg, 213,659 μmol) trong 1-Metylpyrolidin-3-on (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được bổ sung nước muối (15 mL) và được chiết với EtOAc (60 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (10~20%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (136 mg, thô) là dầu màu trắng. LCMS (ESI, m/z):498 $[M+H]^+$.

Bước 2: Di-tert-butyl (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3- yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



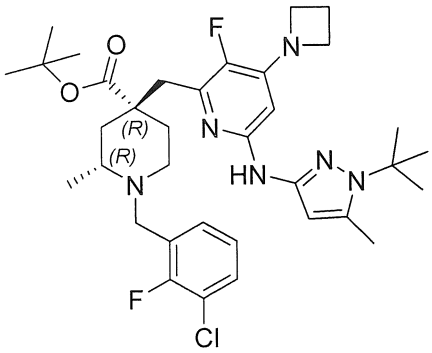
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-6-cloro-3-floro pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl piperidin-1,4-dicarboxylat (136 mg, 273,076 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (132 mg, Y=78%) là dầu màu trắng. LCMS (ESI, m/z):615$[M+H]^+$.

Bước 3: Tert-butyl (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)- amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



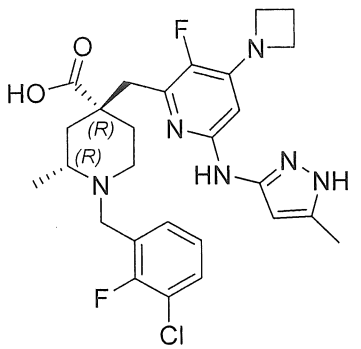
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-6-((1-(tert-butyl)-5- metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (132 mg, 214,707 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (115 mg) là dầu màu vàng thô. LCMS (ESI, m/z): 515 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3- yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin- 4-carboxylat (115 mg, 223,441 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (102 mg, Y=69%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 657$[M+H]^+$.

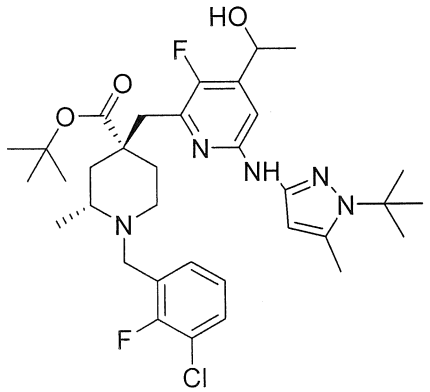
Bước 5: Axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl) metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (102 mg, 155,196 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (21 mg, Y=25%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 545[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71-7,67 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,56-7,54 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35-7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,65-5,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H),4,35 (s, 5H), 3,84 (s, 2H), 3,43 (dd, J = 29,3, 16,3 Hz, 4H), 2,54 (dd, J = 15,3, 7,8 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21-2,19 (m,2H), 2,06-2,05 ((m, 1H)1,60 (s, 3H).

Ví dụ 76: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic.

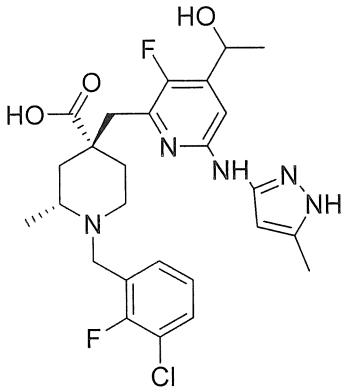
Bước 1: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floro-4-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



NaBH4 (25 mg,660,809 μmol) được bổ sung vào hỗn hợp của tert-butyl (2R,4R)-4-((4-axetyl-6- ((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-

yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (180 mg, 279,419 μmol) trong metanol (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch tạo thành được hòa tan bằng nước muối (10ml) và được chiết với EtOAc (10ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(1-hydroxyetyl) pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (222 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 647 $[M+H]^+$.

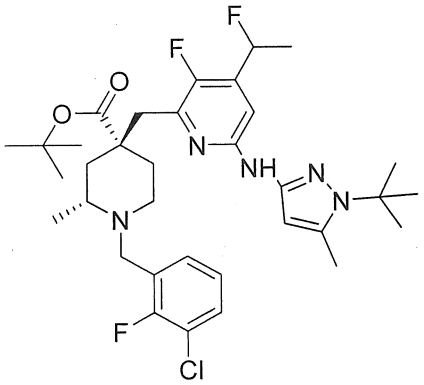
Bước 2: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyetyl)-6- ((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 của ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (64 mg, 99,039 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (46 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 571 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,06 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,34 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,16 (t, J = 32,8 Hz, 4H), 1,58 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

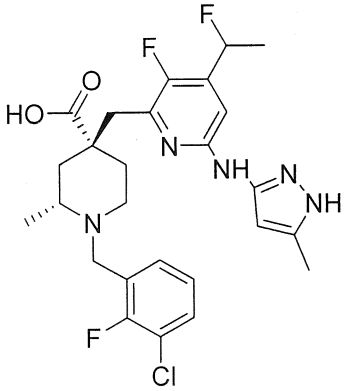
Ví dụ 77: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floro-4-(1-floroetyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



DAST (64 mg,397,050 μmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (120 mg,185,699 μmol) trong DCM (3 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Dung dịch này được làm dừng bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert- butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-yl)metyl)-1- (3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (81 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 649 $[M+H]^+$.

Bước 2: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

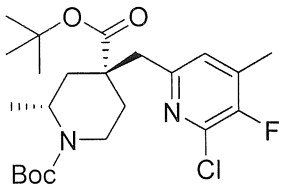


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 của ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(1-floroetyl) pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (81 mg, 124,961 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (56 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 573 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,88 (dd, J = 46,9, 6,5 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,36 (d, J = 36,1 Hz, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,33 – 1,91 (m, 4H), 1,73 – 1,47 (m, 6H).

Ví dụ 78

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

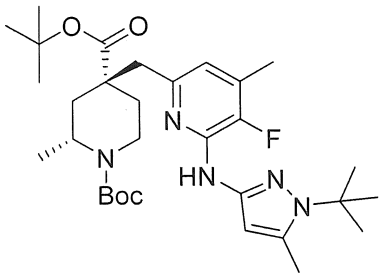
Bước 1: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-5-floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Dung dịch chứa diisopropylamin (2,46 g, 24,311 mmol) trong THF (10 ml) được bổ sung n-Butyl lithi 2,5 M trong THF (8,4 ml, 21086 mmol) ở nhiệt độ -70~-60°C trong hydro. Dung dịch này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -10°C~0°C. Dung dịch tạo thành được bổ sung từ từ INT C1 (4,67 g, 10,543 mmol) trong THF (10 ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ -70°C~-60°C trong 1 giờ.

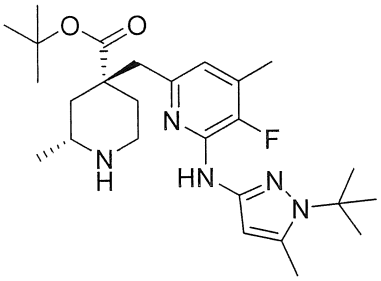
Dung dịch chứa iodometan (1,82 g, 12,822 mmol) trong THF (2 ml) được bổ sung vào dung dịch ở trên. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -70°C~-60°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra 2,84 g hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 457 $[M+H]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 5-floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Hỗn hợp của di-tert- butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-5-floro-4-metylpyridin-2-yl) metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (2,77 g, 6,062 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (1,63 g, 1,780 mmol), dimetylbisdiphenylphosphinoxanthen (1,06 g,1,832 mmol), 1-tert-butyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-amin (1,22 g, 7,962 mmol) và K_3PO_4 (5,56 g, 26,194 mmol) trong 1,4-dioxan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ trong hydro. Dung dịch tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng với nước muối và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra (2,92 g, 5,089mmol, Y=83%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 574 $[M+H]^+$.

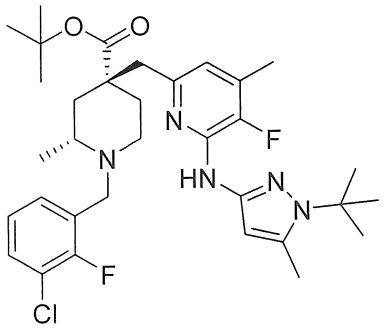
Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-5- floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa di-tert- butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-5-floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (2,92 g, 5,089 mmol) trong diclorometan (30 ml) được bổ sung axit trifloroaxetic (3 ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn

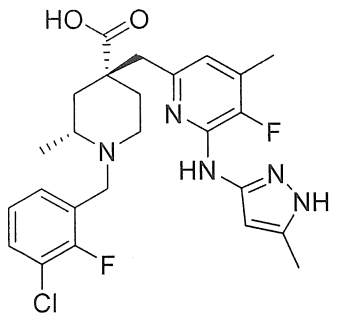
thành, phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa (100 ml) và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/CAN/0,03 axit formic để tạo ra (1,71 g, 3,610mmol, Y=71%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 474 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-5-floro-4- metylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-5-floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (1,70 g, 3,589 mmol) và kali cacbonat (2,54 g, 18,387 mmol), 1-(bromometyl)-3-cloro-2-florobenzen (0,91 g, 4,072 mmol) trong ACN (20 mL) được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/n-hexan (0~30%) để tạo ra (1,96 g, 3,818mmol, Y=89%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 616 $[M+H]^+$.

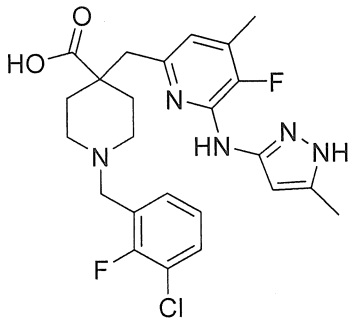
Bước 5: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H- pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



Dung dịch chứa tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-5- floro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (1,95 g, 3,165 mmol) trong axit formic (15 mL) được khuấy hồi lưu trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch tạo thành được cô. Cặn được hòa tan trong nước (40 mL) ở nhiệt độ 0°C, và điều chỉnh PH=6~7 bằng dung dịch chứa nước natri hydroxit (5 M). Hỗn hợp tạo thành được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng MeOH/nước để tạo ra (1,595 g, 2,937mmol, Y=93%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 504 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,47 – 7,33 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 6,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,29 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,04 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,75 (t, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,83 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,75 (t, 2H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Các ví dụ dưới đây trong bảng 9 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian tương ứng.

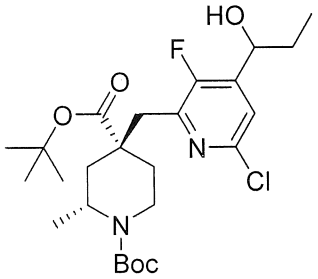
Bảng 9

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
79		1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 – 7,59 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,56 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 3,18 – 3,09 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (d, *J* = 19,8 Hz,2H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H). MS: 490$(M+H)^+$

Ví dụ 80

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1 : di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(1-hydroxypropyl)pyridin-2- yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat

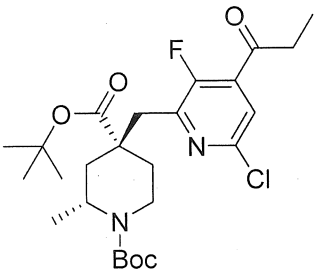


Dung dịch chứa diisopropylamin (228 mg, 2,253 mmol) trong THF (2 ml) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C trong hydro. n-Butyl lithi 2,5 M trong THF (1,0 ml, 2,500 mmol) được bổ sung. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C và dung dịch chứa INT C3 (4,67 g, 10,543 mmol) trong THF (2 ml) được bổ sung từ từ. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -30°C~-40°C trong 1 giờ.

Dung dịch chứa propionaldehyt (102 mg, 1,756 mmol) trong THF (1 ml) được bổ sung vào dung dịch ở trên ở nhiệt độ -70°C~-60°C. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế

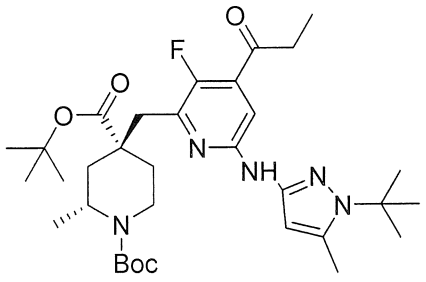
bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (426 mg, Y=74%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)- 2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



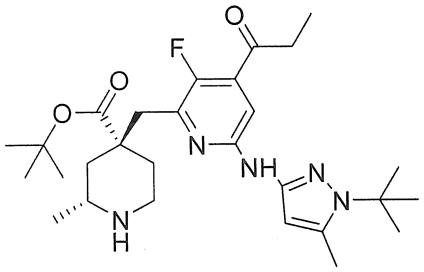
Bổ sung Dess-Martin periodinan (818 mg, 1,929 mmol) vào dung dịch chứa di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(1-hydroxy-propyl)pyridin- 2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (483 mg, 964,015 µmol) trong DCM (10 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo thành được bổ sung nước và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-propionyl pyridin-2-yl) metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (389 mg, Y=81%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 499 $[M+H]^+$.

Bước 3: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amino)-3-floro-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



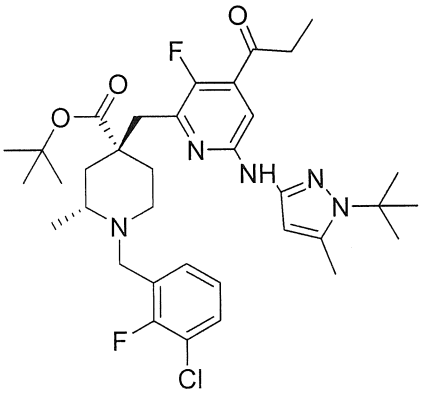
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin- 1,4-dicarboxylat (389 mg, 779,538 µmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (122 mg, Y=25%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 616 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floro-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



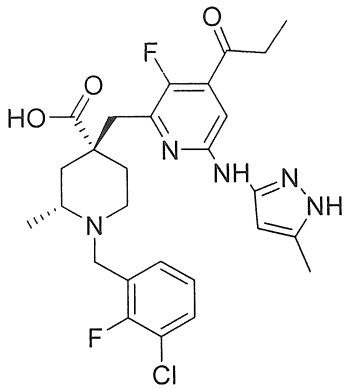
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro- 4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (177 mg, 287,442 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (148 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 516 $[M+H]^+$.

Bước 5: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floro-4- propionylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (148 mg, 287,010 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (112 mg, Y=59%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 658 $[M+H]^+$.

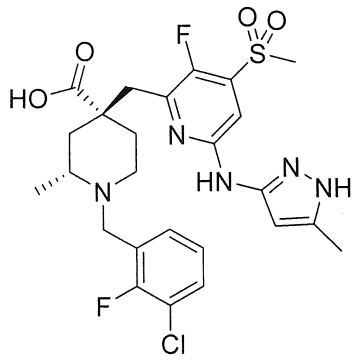
Bước 6: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol- 3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



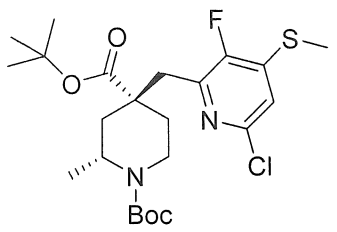
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (112 mg, 170,156 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề 66 mg là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 546 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,62-7,51 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,61-3,23 (m, 5H), 2,93 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24-1,94 (m, 4H), 1,49 (t, J = 21,0 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 81

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

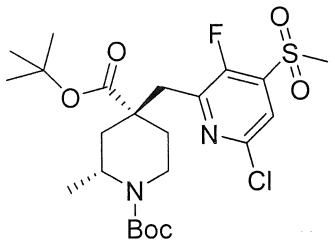


Bước 1: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(metylthio)pyridin-2-yl)metyl)-2- metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Bổ sung tris(dibenzylidenaxetonyl)bis-paladi (153 mg, 167,082 μmol), natri thiometoxit (168 mg, 2,413 mmol), diisopropyletylamin (450 mg, 3,482mmol), dimetylbisdiphenylphosphinoxanthen (217 mg, 375,032 μmol) trong hydro vào dung dịch chứa di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-iodopyridin-2- yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (457mg, 803,397 μmol) trong 1,4-dioxan (15 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước. Dung dịch tạo thành được chiết với etyl axetat (150 mL). Lớp hữu cơ được rửa cùng dung dịch natri bicacbonat và nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (10~20%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (380 mg, Y=90%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 489$[M+H]^+$.

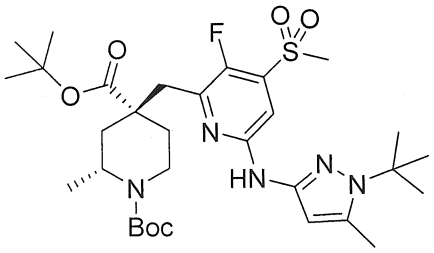
Bước 2: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Bổ sung axit m-cloroperoxybenzoic (733 mg, 4,248 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(metylthio)pyridin-2- yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (330 mg, 674,789 μmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 10 giờ. Hỗn hợp tạo thành được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat và được chiết với DCM (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới

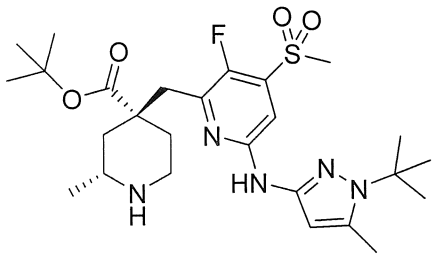
áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (207 mg, Y=59%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 521[M+H]$^+$.

Bước 3: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4- (metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



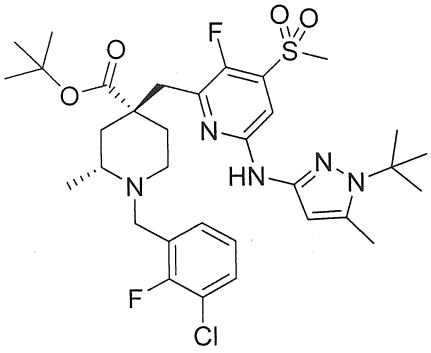
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(metylsulfonyl) pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat(207 mg, 397,282 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (212 mg, 83% hiệu suất) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 638[M+H]$^+$.

Bước 4: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floro-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



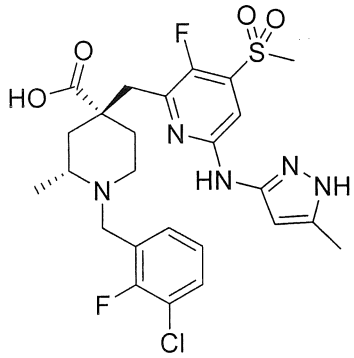
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (212 mg, 332,391 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (225 mg) là chất rắn màu trắng thô. LCMS (ESI, m/z): 538[M+H]$^+$.

Bước 5: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floro-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat(225 mg, 418,458 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (122 mg) là dầu màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 680$[M+H]^+$.

Bước 6: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol- 3-yl)amino)-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



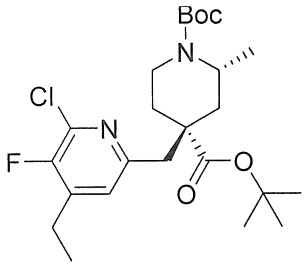
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat(122 mg, 418,458 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (92 mg, Y=90%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 568$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

DLCMS (ESI, m/z)O-d6) δ9,56 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 18,3, 11,0 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H),4,85 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 14,1 Hz,2H), 3,46 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,28 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,45-1,47(d, J = 5,8 Hz, 3H).

Ví dụ 82

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

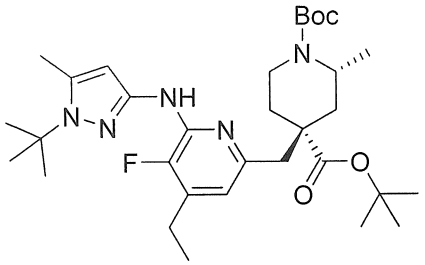
Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-4-etyl-5-floropyridin-2-yl)metyl)- 2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Dung dịch chứa diisopropylamin (625 mg, 6,177 mmol) trong THF (2 mL) được bổ sung n-Butyl lithi (2,5M) trong hexan (2,0 mL, 5,00 mmol) từng giọt dưới -40°C. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dung dịch chứa INT C3 (831 mg, 1,876 mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung dưới -70°C. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ.

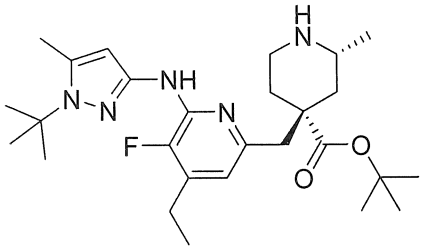
Dung dịch chứa metyl iodua (430 mg, 3,029 mmol) trong THF (2 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch ở trên dưới -70°C. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa. Hỗn hợp tạo thành được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra di-tert-butyl- (2R,4R)-4-((6-cloro-4-etyl-5-floropyridin- 2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (249 mg, Y=28%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4-etyl-5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



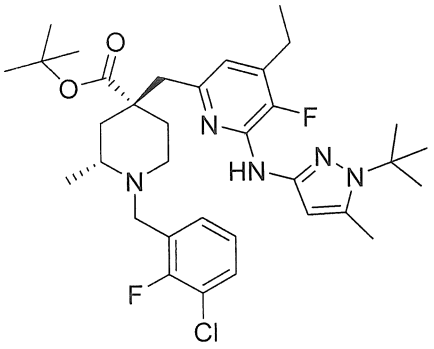
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-4-etyl-5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (249 mg, 528,658 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (153 mg, Y=61%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 588 $[M+H]^+$.

Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4-etyl-5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



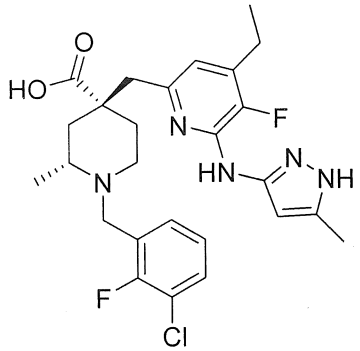
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-etyl-5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (153 mg, 253,502 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (78 mg, Y=63%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 488 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4-etyl-5-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-etyl-5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (78 mg, 159,836 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (61mg, Y=61%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+H]^+$.

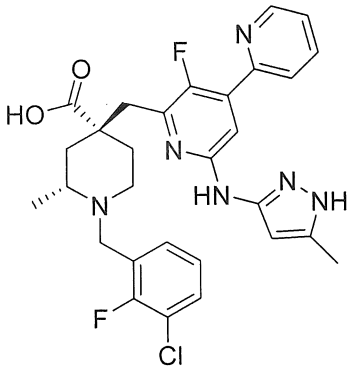
Bước 5: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-floro-6-((5-metyl-1H- pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



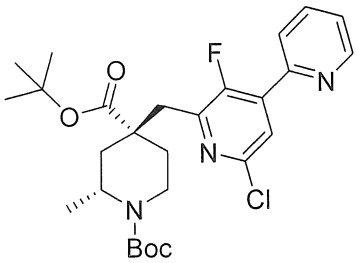
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-etyl-5-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (61 mg, 96,793 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề 16 mg là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 518 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (s, 2H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,78 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,08 (d, J = 77,6 Hz, 5H), 1,62 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 83

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-floro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

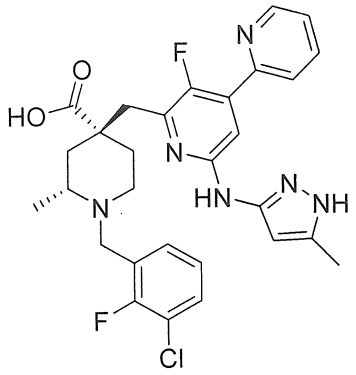


Bước 1: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6'-cloro-3'-floro-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Bổ sung axit 2-pyridinboronic (149 mg, 1,212 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi diclorua (102 mg, 139,401 μmol), K_3PO_4 (914 mg, 4,306 mmol) trong hydro vào dung dịch chứa di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-iodopyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (450 mg, 791,074 μmol) trong THF(12 mL) và nước (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 90°C. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng TLC để tạo ra hợp chất ở tiêu đề (87 mg, 22% hiệu suất) là dầu màu trắng. LCMS (ESI, m/z):520$[M+H]^+$.

Bước 2: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-floro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol- 3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

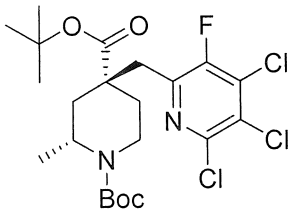


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2, bước 3, bước 4, bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl(2R,4R)-4-((6'-cloro-3'-floro-[2,4'-bipyridin]-2'-yl) metyl)-2- metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (87 mg, 167,296 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (14 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 567$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DLCMS (ESI, m/z)O) δ 7,99-7,96(t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,78-7,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,63-7,60 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51-7,48 (dd, J = 7,2, 5,4 Hz,2H), 7,40-7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 – 6,98 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,86 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,45 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 16,8 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,30 (m, 3H), 1,99-1,80 (m,1H), 1,48-1,50 (t, J = 10,6 Hz, 3H), 1,39-1,10 (m, 3H).

Ví dụ 84

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4,5-dicloro-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

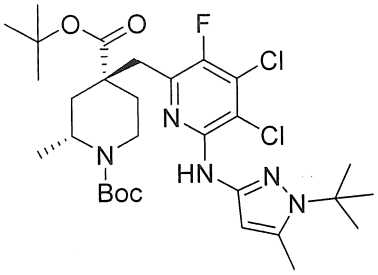
Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-2-metyl-4-((4,5,6-tricloro-3-floropyridin-2-yl)metyl) piperidin-1,4-dicarboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 để tổng hợp ví dụ 72, di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-

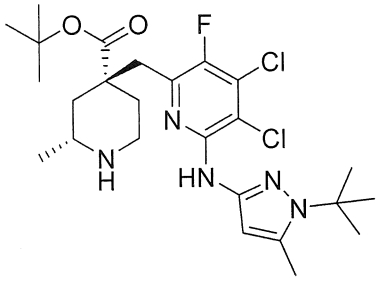
dicarboxylat (1,50 g, 3,386 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (1,38 g, Y=80%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 511 $[M+H]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4,5-dicloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



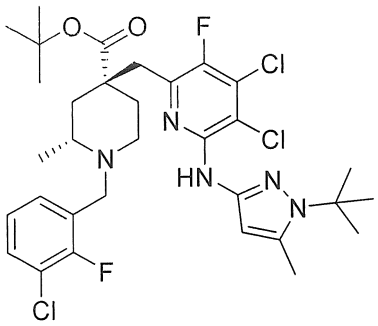
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl-(2R,4R)-2-metyl-4-((4,5,6-tricloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (2,10 g, 4,103 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (1,21 g, Y=47%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 628 $[M+H]^+$.

Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4,5-dicloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



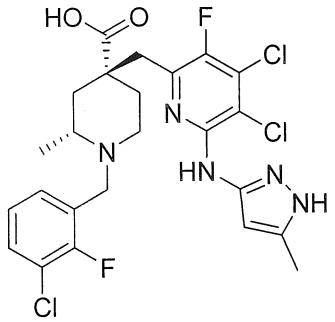
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4,5-dicloro- 3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (1,21g, 1,925 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (0,98 g, Y=96%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 528 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4,5-dicloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4,5-dicloro-3- floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (0,98g, 1,856 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (0,86 g, Y=69%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 671 $[M+H]^+$.

Bước 5: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4,5-dicloro-3-floro-6-((5-metyl- 1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

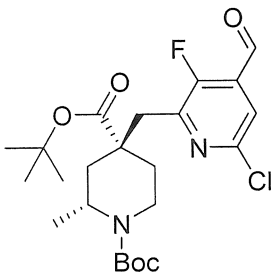


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4,5-dicloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (0,86 g, 1,282 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề 589 mg là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 558 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (dd, J = 14,9, 7,0 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,53 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,18-3,99 (m, 1H), 3,74-3,50 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,28-2,06 (m, 4H), 1,61 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Ví dụ 85

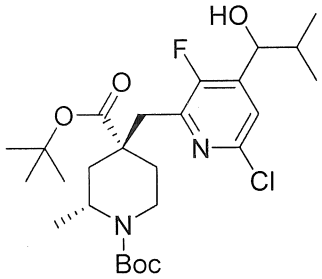
Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isobutyryl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-formylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



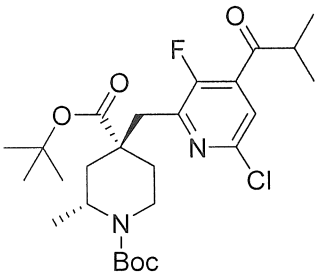
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 để tổng hợp ví dụ 64, INT C3 (1,22 g, 2,754 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (1,071 g, 2,274 mmol) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

Bước 2: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



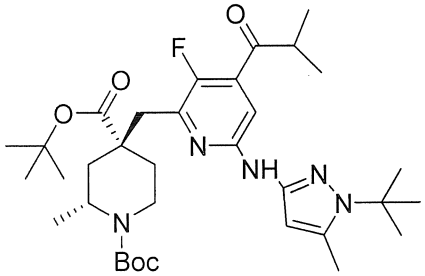
Bổ sung isopropylmagie bromua (2,8 ml, 1 mol/L) ở nhiệt độ 0~5°C trong hydro vào dung dịch chứa (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-formylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (839 mg, 1,781 mmol) trong THF (10 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch phản ứng được làm dừng bằng dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, natri sulfat khan được làm khô và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế bằng cách sử dụng dung môi có gradien etyl axetat/Hex =1/5 để tạo ra (2R,4R)-4-((6- cloro-3-floro-4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (323 mg, 0,627mmol) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 515 $[M+H]^+$.

Bước 3: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-isobutyrylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



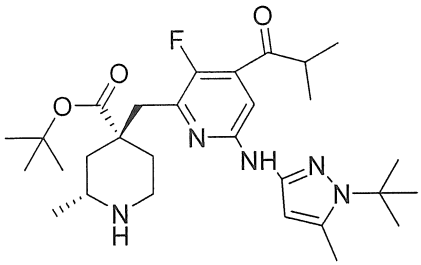
Dung dịch chứa (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)pyridin- 2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (323 mg, 627,116 μmol), Dess-Martin periodinan (877,753 mg, 2,069 mmol) trong diclorometan (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm dừng bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế bằng cách sử dụng gradien etyl axetat/Hex=1/5 để tạo ra di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-isobutyrylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (315 mg) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$.

Bước 4: di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-isobutyrylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



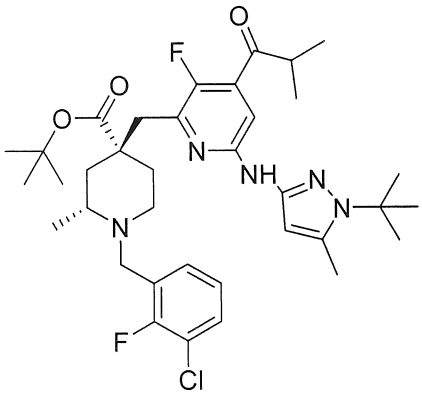
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 của ví dụ 5, di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-cloro-3-floro-4-isobutyrylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (315 mg, 0,613 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (333 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+H]^+$.

Bước 5: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floro-4-isobutyrylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



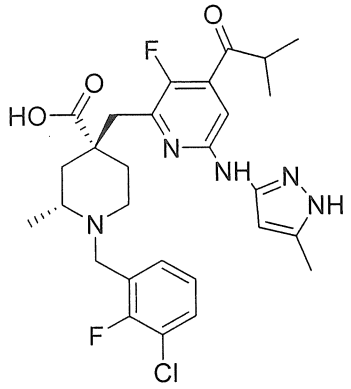
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 của ví dụ 5, di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-isobutyrylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (333 mg, 0,529 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (233 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 530 $[M+H]^+$.

Bước 6: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3- floro-4-isobutyrylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 của ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-isobutyrylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (233 mg, 0,440 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (375 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 672 $[M+H]^+$.

Bước 7: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isobutyryl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

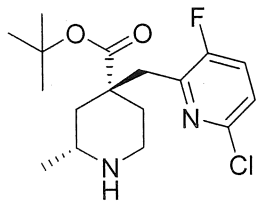


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 của ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-isobutyrylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (375 mg, 0,558 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (94 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 560 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 16,7, 10,6 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 16,7, 1,9 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,60-4,37 (m, 2H), 3,83 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 2,89-2,69 (m, 2H), 2,03 (d, J = 10,7 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,29 (s, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (dd, J = 12,2, 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 86

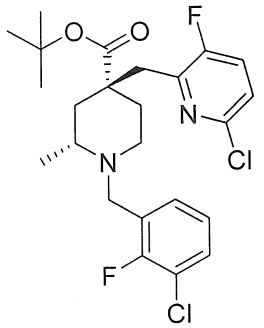
Axit 2-(((2R,4R)-4-carboxy-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)isonicotinic

Bước 1: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



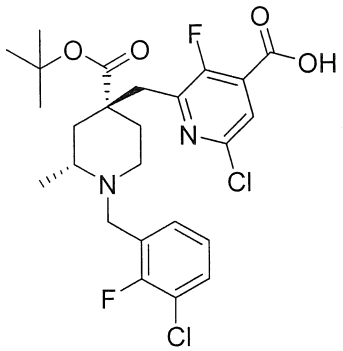
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, INT C3 (3,79 g, 8,556 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (2,63 g, Y=89%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 343 $[M+H]^+$.

Bước 2: tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floropyridin-2-yl) metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (2,63 g, 7,671 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (2,09 g, Y=56%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 485 $[M+H]^+$.

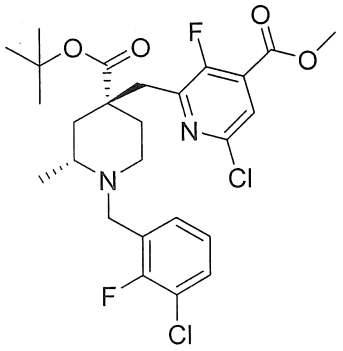
Bước 3: Axit 2-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-6-cloro-3-floroisonicotinic



Dung dịch chứa diisopropylamin (1,18 g, 11,661 mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung n-Butyl lithi (2,5M) trong hexan (3,5 mL, 8,75 mmol) ở nhiệt độ -78°C trong hydro. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dung dịch chứa tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (2,09 g, 4,306 mmol) trong THF (5 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch ở trên. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ. Cacbon dioxit được sục vào trong phản ứng và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ -60°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo thành được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão

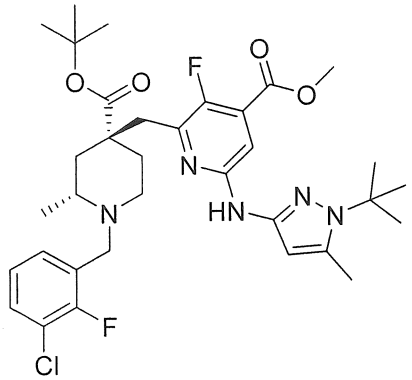
hòa và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra axit 2-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1- (3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-6-cloro-3-floroisonicotinic (906 mg, Y=40%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 529 $[M+H]^+$.

Bước 4: Metyl-2-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-6-cloro-3-floroisonicotinat



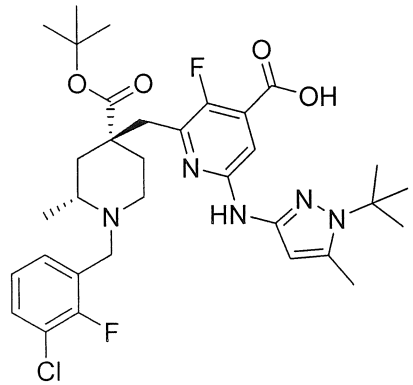
Bổ sung metyl iodua (408 mg, 2,874 mmol), K_2CO_3 (489 mg, 3,538 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa axit 2-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2- metylpiperidin-4-yl)metyl)-6-cloro-3-floroisonicotinic (906 mg, 1,711 mmol) trong DMF (30ml). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được lọc. Dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra metyl-2-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-6-cloro-3-floroisonicotinat (607 mg Y=65%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 543 $[M+H]^+$.

Bước 5: metyl-2-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-floro- benzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floroisonicotinat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, metyl-2-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-6-cloro-3-floroisonicotinat (426 mg, 783,911 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (433mg, Y=84%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 660 $[M+H]^+$.

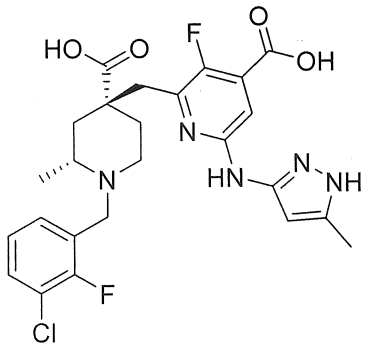
Bước 6: Axit 2-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floroisonicotinic



Dung dịch chứa metyl-2-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floroisonicotinat (433 mg, 655,870 μmol), lithi hydroxit (122 mg, 2,907 mmol) trong metanol (10 mL) và nước (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch tạo thành được bổ sung HCl 1N chứa nước để điều chỉnh độ pH đến 5 và được chiết với etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2-

(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2- metylpiperidin-4-yl)metyl)-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floroisonicotinic (402 mg, thô) là chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô không được tinh chế và được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LCMS (ESI, m/z): 646 $[M+H]^+$

Bước 7: Axit 2-(((2R,4R)-4-carboxy-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin- 4-yl)metyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)isonicotinic

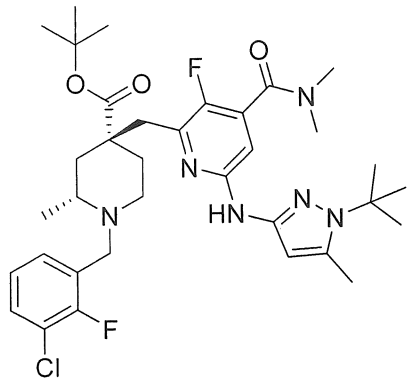


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, axit 2-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl) metyl)-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floroisonicotinic (47 mg, 72,737 µmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (24 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 534 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,68 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,41 (t, J = 25,3 Hz, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (m, 5H), 1,61 (s, 3H).

Ví dụ 87

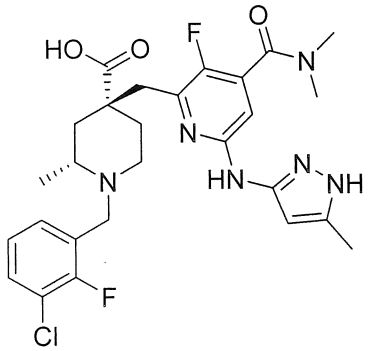
Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(dimetylcarbamoyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 4-(dimetylcarbamoyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Bổ sung dimetylamin (20,931 mg, 464,277 μmol), trietylamin (46,980 mg, 464,277 μmol) và HATU (117,688 mg, 309,518 μmol) vào dung dịch chứa axit 2-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floroisonicotinic (100 mg, 154,759 μmol) trong ACN (30ml). Dung dịch tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được lọc. Dịch lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra tert-butyl-(2R,4R)-4-((6- ((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(dimetylcarbamoyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (72 mg Y=69%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 673 $[M+H]^+$.

Bước 2: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(dimetylcarbamoyl)-3-floro-6- ((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

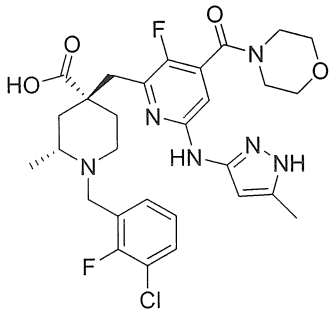
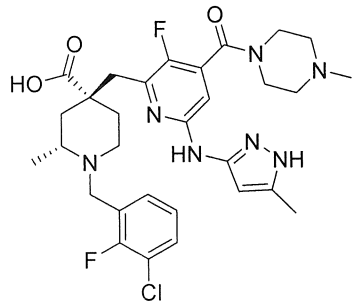


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-

(dimetylcarbamoyl)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (72 mg, 106,984 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (24 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 561 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,64 (dt, J = 13,8, 7,1 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,41 (t, J = 24,0 Hz, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 67,0, 21,9 Hz, 4H), 1,61 (d, J = 5,7 Hz, 3H).

Các ví dụ dưới đây trong bảng 10 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian tương ứng.

Bảng 10

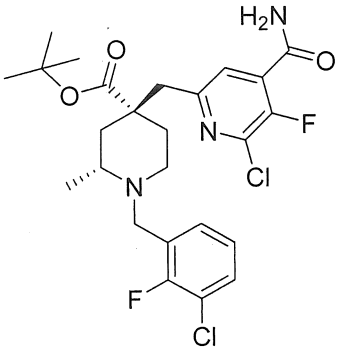
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
88		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (dd, *J* = 15,1, 7,3 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (m, 5H), 1,33 (d, *J* = 4,2 Hz, 3H). MS:603$(M+H)^+$
89		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,75 (d, *J* = 26,1 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 67,8 Hz, 8H), 3,34 (s, 2H), 3,21 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,14 (t, *J* = 47,8 Hz, 5H), 1,59 (s, 3H). MS:616$(M+H)^+$

Ví dụ 90

Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-5-floro-6-((5-metyl-1H-

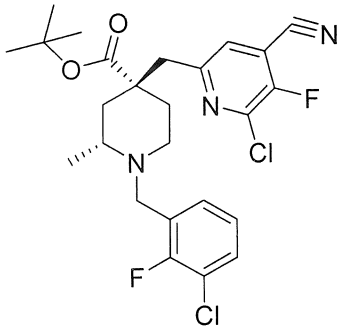
pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1 : tert-butyl (2R,4R)-4-((4-carbamoyl-6-cloro-5-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



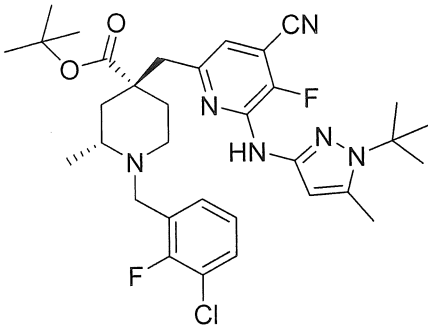
Dung dịch chứa axit 6-(((2R,4R)-4-(tert-butoxycacbonyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2- metylpiperidin-4-yl)metyl)-2-cloro-3-floroisonicotinic (699 mg, 1,320 mmol) trong DMF (8 mL), amoni clorua (204 mg, 3,814 mmol), 1-hydroxy benzotriazol khan (191 mg, 1,414 mmol), N-(3-(Dimetylamino)propyl) propionimidamithydroclorua (423 mg, 2,207 mmol), trietylamin (315 mg, 3,113 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch phản ứng được hòa tan bằng nước muối và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra tert-butyl (2R,4R)-4-((4-carbamoyl-6-cloro-5-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl piperidin-4-carboxylat (573 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 530 $[M+H]^+$.

Bước 2: tert-butyl (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-4-xyano-5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



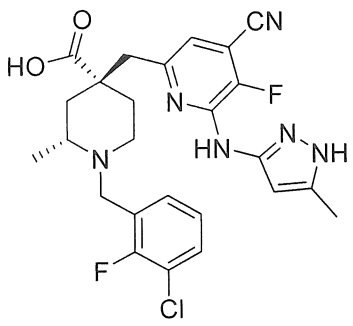
Bổ sung trifloroaxetic anhydrua (530 mg, 2,523) ở nhiệt độ 0~5°C vào dung dịch chứa tert-butyl (2R,4R)-4-((4-carbamoyl-6-cloro-5-floropyridin-2-yl) metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (473 mg, 893,459 μmol) và pyridin (298 mg, 3,767 mmol) trong THF (6 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra tert-butyl (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-4-xyano-5-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (547mg). LCMS (ESI, m/z): 510 $[M+H]^+$.

Bước 3: tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4- xyano-5-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 của ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-4-xyano-5-floropyridin-2-yl)metyl)- 2-metylpiperidin-4-carboxylat (547 mg, 1,072 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (87 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 627 $[M+H]^+$.

Bước 4: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-5-floro-6-((5-metyl-1H- pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

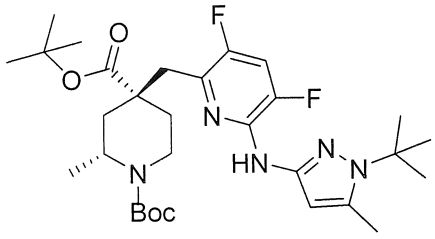


Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 của ví dụ 5, tert-butyl (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-xyano-5-floropyridin-2-yl) metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (87 mg, 0,139 mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (47 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 515 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (dt, J = 14,1, 7,0 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,44 (d, J = 12,2 Hz,2H), 4,02 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,18 (dd, J = 51,9, 37,7 Hz, 4H), 1,56 (s, 3H).

Ví dụ 91

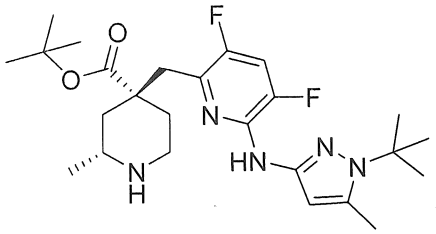
Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



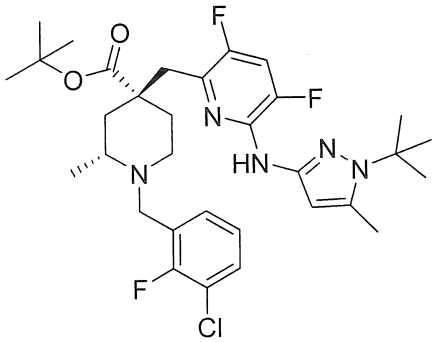
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, INT C6 (275 mg, 596,606 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (178 mg, Y=52%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 578 $[M+H]^+$.

Bước 2: (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



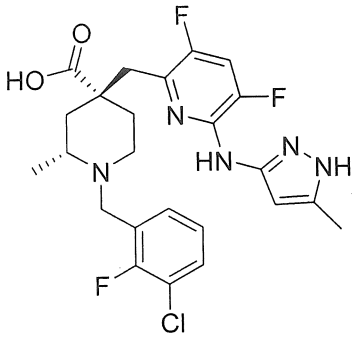
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (178 mg, 308,116 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (131 mg, Y=89%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 478 $[M+H]^+$.

Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, (2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3,5-difloropyridin-2-yl)- metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (131 mg, 274,294 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (77 mg, Y=45%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 620 $[M+H]^+$.

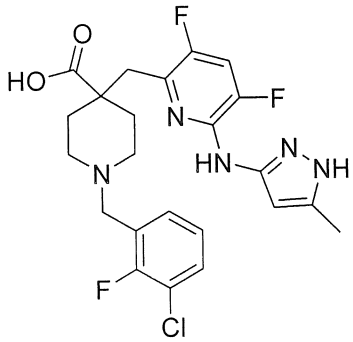
Bước 4: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (77 mg, 124,164 μmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề 48 mg là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 508 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (m, 3H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,22 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,06 (dd, J = 30,2, 18,6 Hz, 5H), 1,52 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Các ví dụ dưới đây trong bảng 11 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên với các nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian tương ứng.

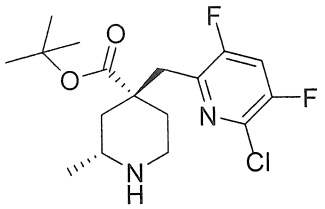
Bảng 11

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	^{1}HNMR & MS: $(M+H)^+$
92		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,67 (ddd, J = 20,1, 14,1, 8,2 Hz, 3H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,56 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,11 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 18,8 Hz, 5H), 2,08 (t, J = 12,3 Hz, 2H). MS: 494$(M+H)^+$

Ví dụ 93

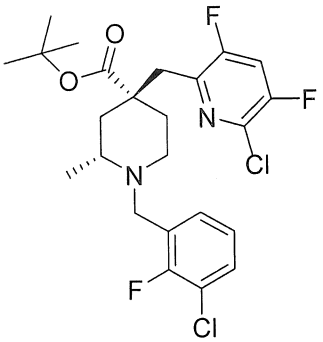
Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



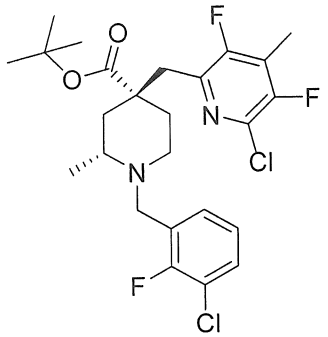
Dung dịch chứa INT C6 (1,23 g, 2,668 mmol) trong diclorometan (18 ml) được bổ sung axit trifloroaxetic (2 ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 ml) và được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra (0,93 g, 2,577 mmol, Y=97%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 361 $[M+H]^+$.

Bước 2: tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3,5-difloropyridin-2-yl) metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-cloro-3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (0,93 g, 2,577 mmol), kali cacbonat (0,91 g, 6,584 mmol) và 1-(bromometyl)-3-cloro-2-florobenzen (0,59 g, 2,640 mmol) trong ACN (10 mL) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/hexan (0~30%) để tạo ra (0,91 g, Y=70%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 503 $[M+H]^+$.

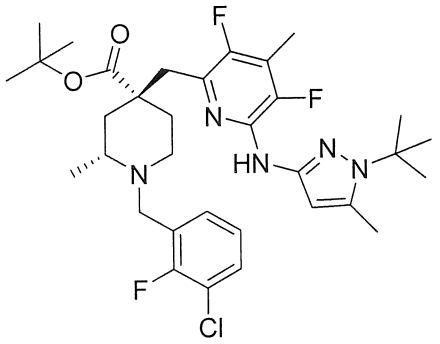
Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3,5-difloro- 4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Dung dịch chứa diisopropylamin (527 mg, 5,208 mmol) trong THF (3 ml) được bổ sung n-butyllithi 2,5 M trong THF (1,5 ml, 3,75 mmol) ở nhiệt độ -70~-60°C trong hydro. Dung dịch này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -10°C~0°C. Dung dịch tạo thành được bổ sung từ từ tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3,5-difloropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (0,91 g, 1,808 mmol) trong THF (5 ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ -70°C~-60°C trong 1 giờ.

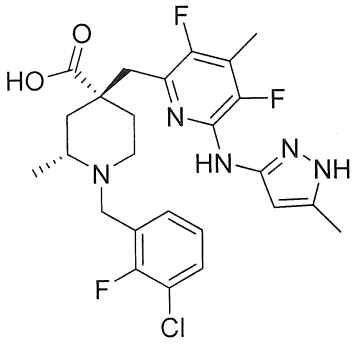
Dung dịch chứa iodometan (450 mg, 3,170 mmol) trong THF (3 ml) được bổ sung vào dung dịch ở trên. Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ -70°C~-60°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (100 mL) và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra (0,92 g, 1,778 mmol, Y=98%) hợp chất tiêu đề là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 517 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3,5-difloro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl-(2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-cloro-3,5-difloro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (0,92 g, 1,778 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (488,467 mg, 533,426 μmol), dimetylbisdiphenylphosphinoxanthen (411,533 mg, 711,235 μmol), 1-tert-butyl-3-metyl-1H-pyrazol-5-amin (354,180 mg,2,312 mmol) và K_3PO_4 (754,856 mg, 3,556 mmol) trong 1,4-dioxan (15 ml) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ trong hydro. Dung dịch tạo thành được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng với nước muối và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo C18 rửa giải bằng H_2O/CH_3CN để tạo ra (714 mg, 1,126mmol, Y=63%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 634 $[M+H]^+$.

Bước 5: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-metyl-6-((5-metyl- 1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic



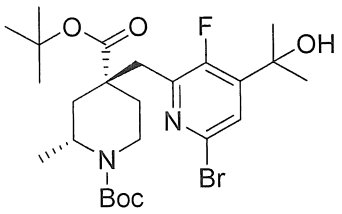
Dung dịch chứa tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3,5-difloro-4-metylpyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (714 mg, 1,126 mmol) trong axit formic (15 mL) được khuấy hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, dung dịch tạo thành được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong nước (40 mL) ở nhiệt độ 0°C và điều chỉnh PH=6~7 bằng dung dịch chứa nước natri hydroxit (5 M). Hỗn hợp tạo thành được chiết với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18 rửa giải bằng MeOH/Nước để tạo ra (349 mg, 668,632 umol, Y=59%) hợp chất tiêu đề là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 522 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,35 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,89 (s, 1H),

4,18 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,80 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,83 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,73 (s, 2H), 1,19 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Ví dụ 94

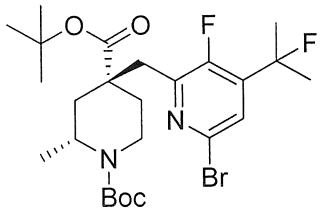
Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-floropropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 1 để tổng hợp ví dụ 62, INT C2 (635 mg, 1,303mmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (431mg, Y=61%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 545 $[M+H]^+$.

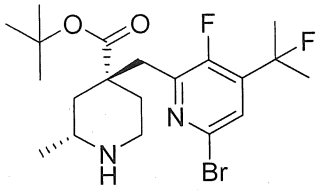
Bước 2: di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(2-floropropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl) -2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat



Bổ sung DAST (0,5 mL) vào dung dịch chứa di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (431 mg, 790,128 μmol) trong DCM (20 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch tạo thành được làm dừng bằng dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết với DCM (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo C18

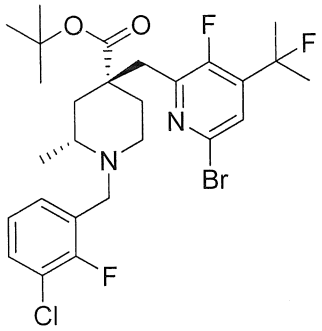
rửa giải bằng H_2O/ACN để tạo ra di-tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(2-floropropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl piperidin-1,4-dicarboxylat (387 mg, Y=89%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 547 $[M+H]^+$.

Bước 3: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(2-floropropan-2-yl)pyridin-2- yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



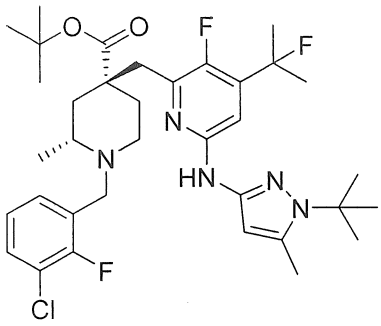
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 3 để tổng hợp ví dụ 5, di-tert-butyl (2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(2-floropropan-2-yl)pyridin-2-yl) metyl)-2- metyl piperidin-1,4-dicarboxylat (387 mg, 706,885 µmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (268 mg, Y=85%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 447 $[M+H]^+$.

Bước 4: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(2-floropropan-2-yl)pyridin-2- yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



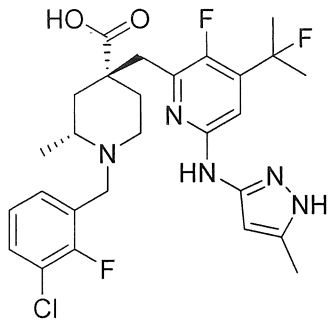
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 4 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(2-floropropan-2- yl)pyridin-2-yl)metyl)- 2-metylpiperidin-4-carboxylat (268 mg, 599,075 µmol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (167 mg, Y=47%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 589 $[M+H]^+$.

Bước 5: tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)- 3-floro-4- (2-floropropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat



Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 2 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-bromo-3-floro-4-(2-floropropan-2- yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4- carboxylat (167 mg, 283,092 umol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (168 mg, Y=89%) là dầu màu vàng. LCMS (ESI, m/z): 662 $[M+H]^+$.

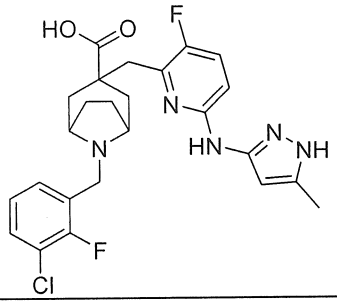
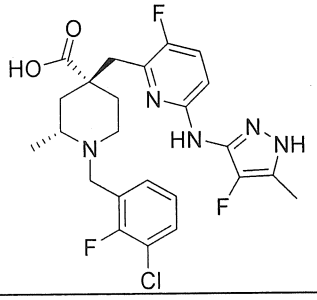
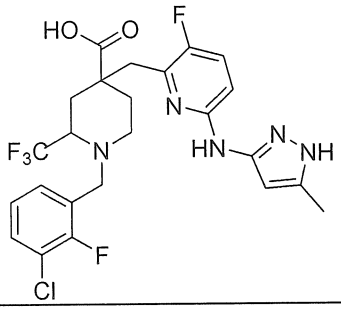
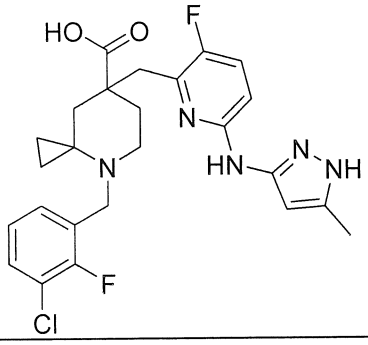
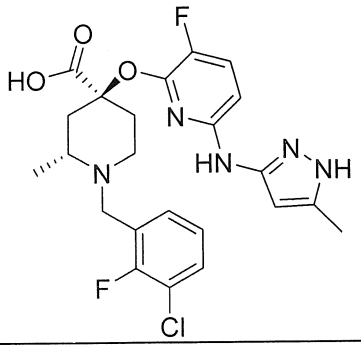
Bước 6: Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-floropropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic

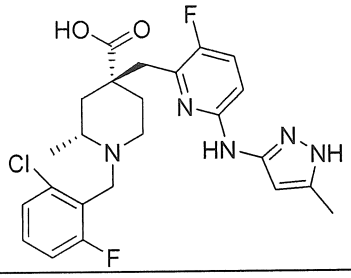
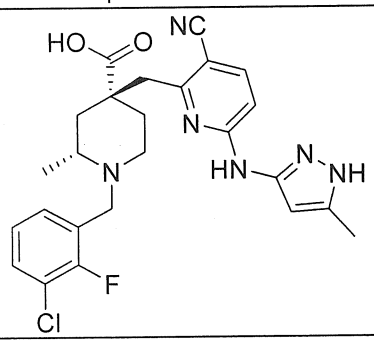
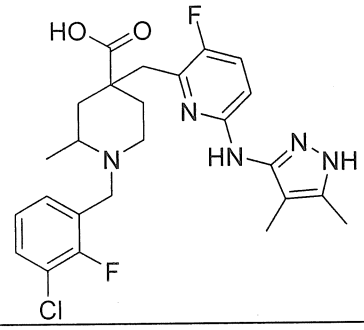
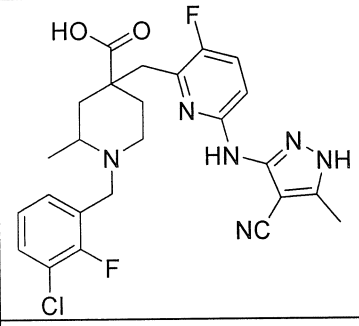
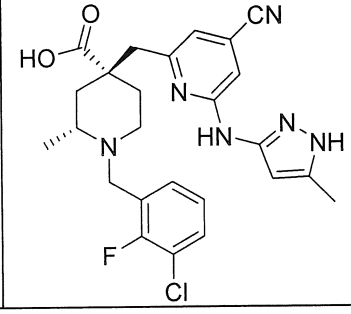


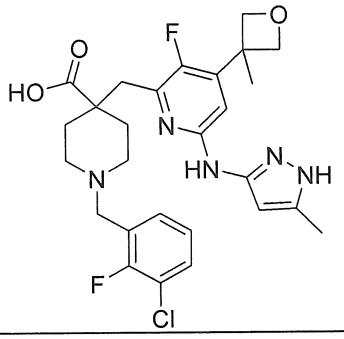
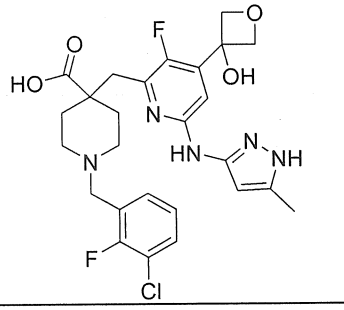
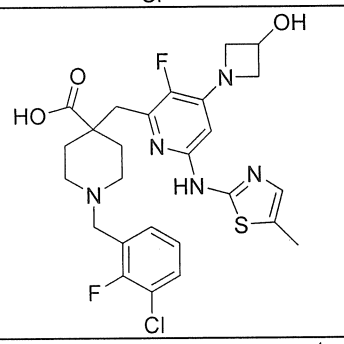
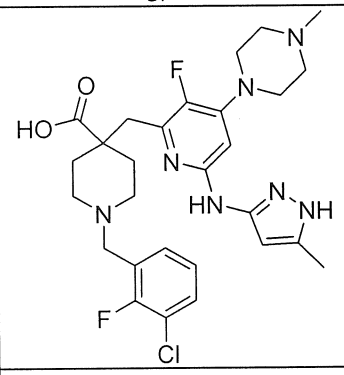
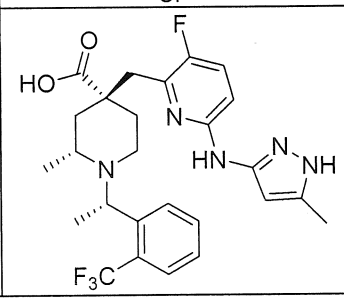
Thực hiện quy trình tương tự quy trình được mô tả ở bước 5 để tổng hợp ví dụ 5, tert-butyl-(2R,4R)-4-((6-((1-(tert-butyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floro-4-(2-floropropan-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylat (168 mg, 253,690 umol) được chuyển hóa thành hợp chất ở tiêu đề (27 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ESI, m/z): 550 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,42 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (dd, J = 43,0, 16,1 Hz, 5H), 1,74 (d, J = 22,7 Hz, 6H), 1,58 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

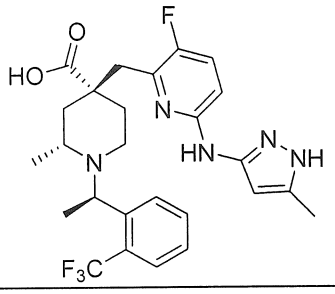
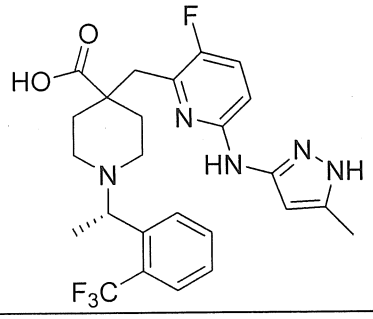
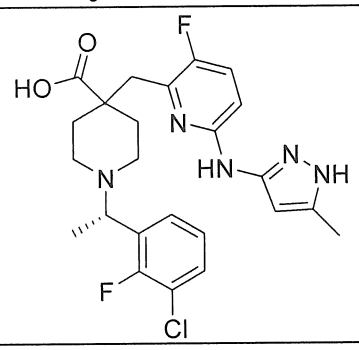
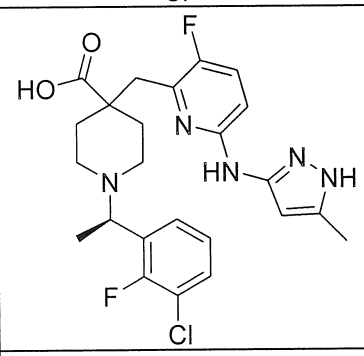
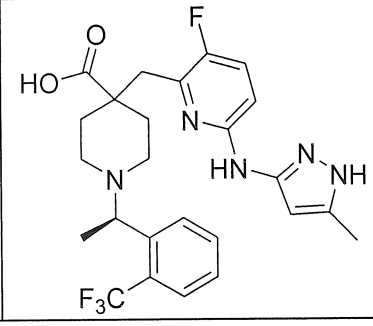
Các ví dụ dưới đây trong bảng 12 được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình ở trên hoặc quy trình cải biến với các nguyên liệu ban đầu tương ứng.

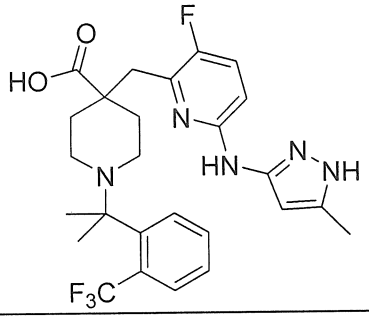
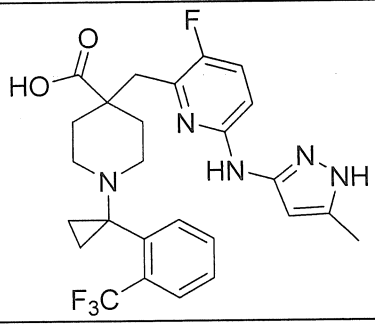
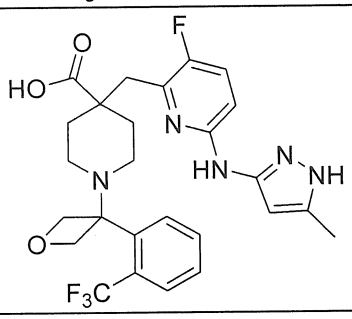
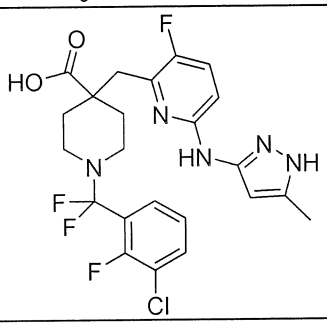
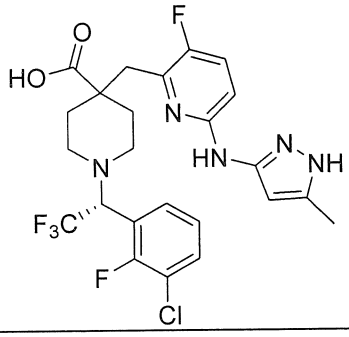
Bảng 12

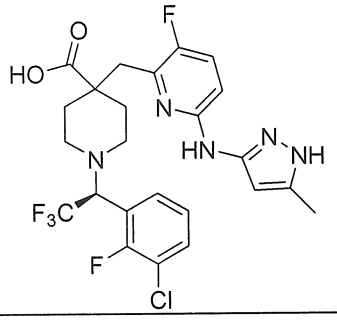
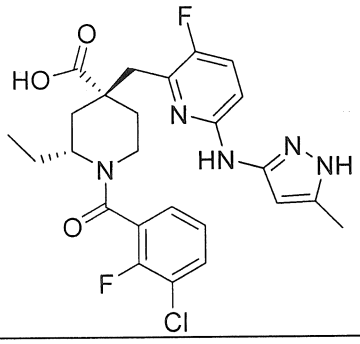
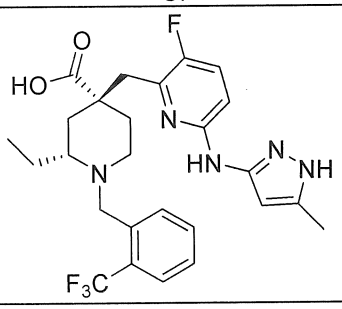
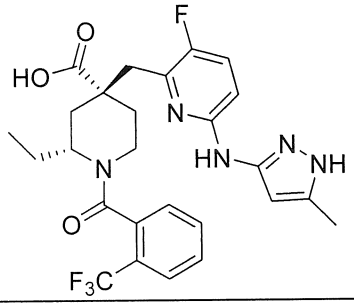
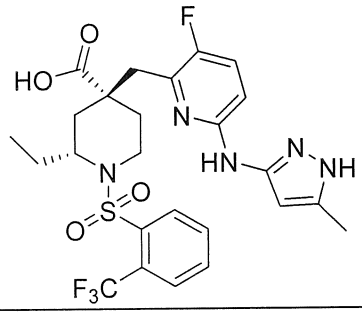
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
95.		Axit (1R,5S)-8-(3-cloro-2-florobenzyl)-3-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-carboxylic	502
96.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((4-floro-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	508
97.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-(trifloromethyl)piperidin-4-carboxylic	544
98.		Axit 4-(3-cloro-2-florobenzyl)-7-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-4-azaspiro[2,5]octan-7-carboxylic	502
99.		Axit (2R,4S)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	492

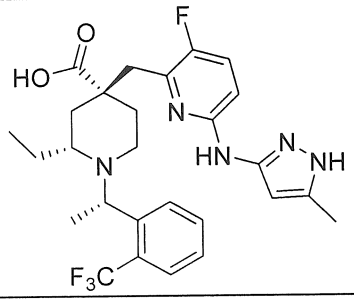
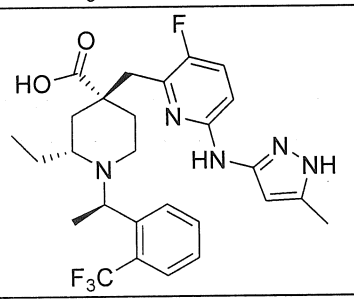
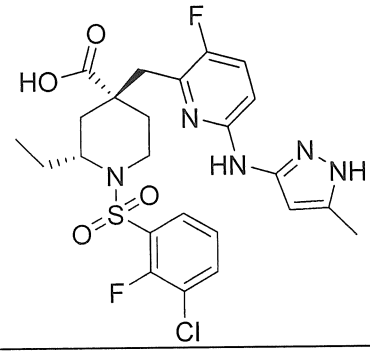
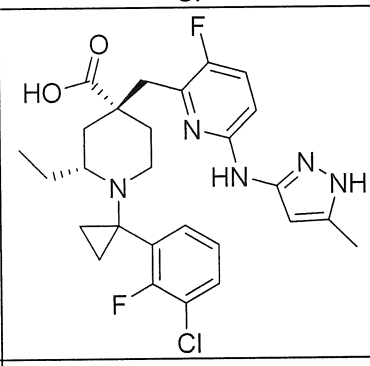
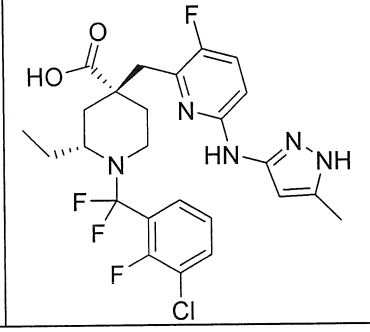
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
100.		Axit (2R,4R)-1-(2-cloro-6-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	490
101.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-xyano-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	497
102.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-((4,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	504
103.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-((4-xyano-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	515
104.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	497

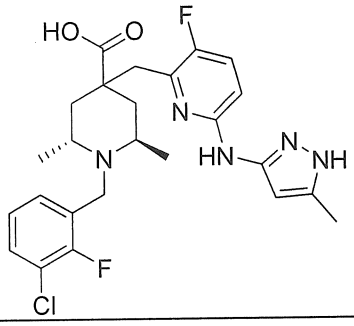
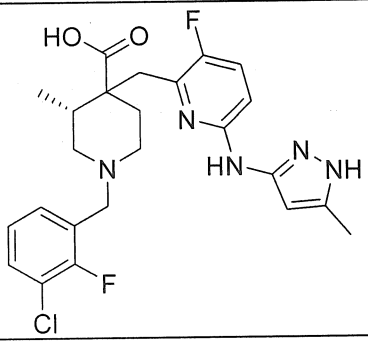
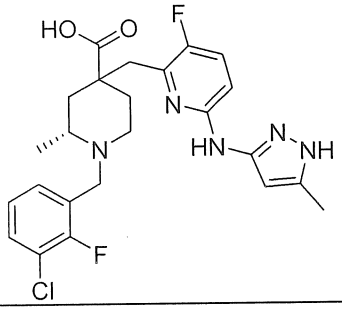
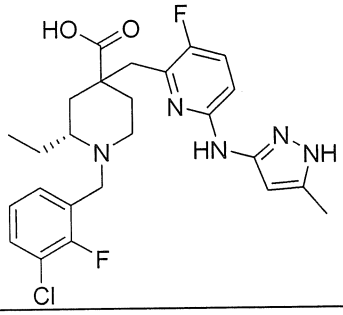
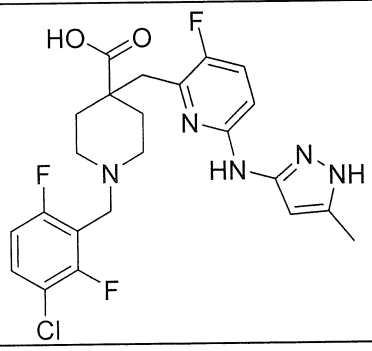
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
105.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	546
106.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	548
107.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	564
108.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	574
109.		Axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((S)-1-(2-(trifloromethyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic	520

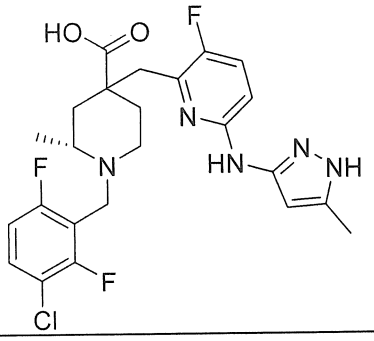
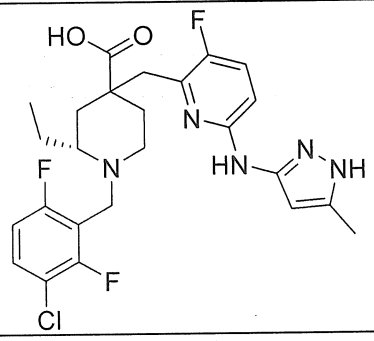
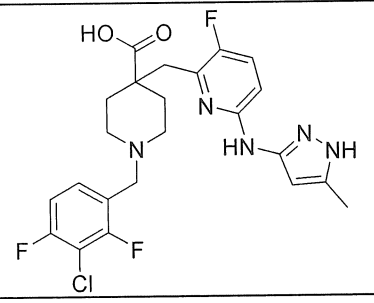
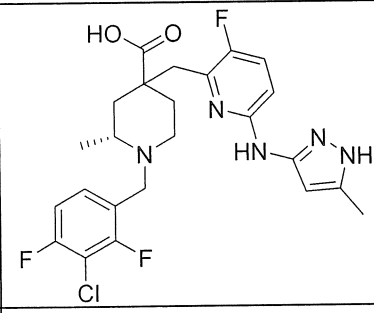
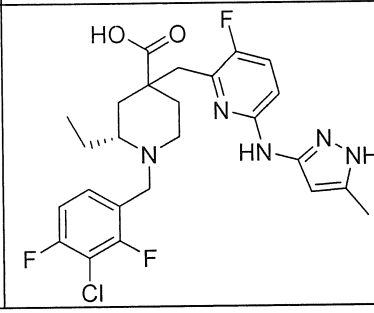
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
110.		Axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((R)-1-(2-(triflorometyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic	520
111.		Axit (S)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2-(triflorometyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic	505
112.		Axit (S)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	490
113.		Axit (R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	490
114.		Axit (R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2-(triflorometyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic	506

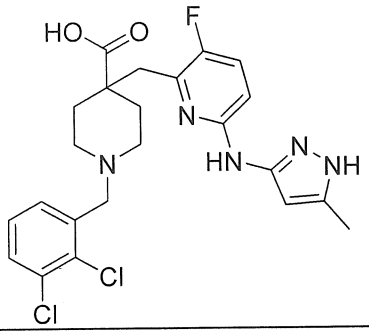
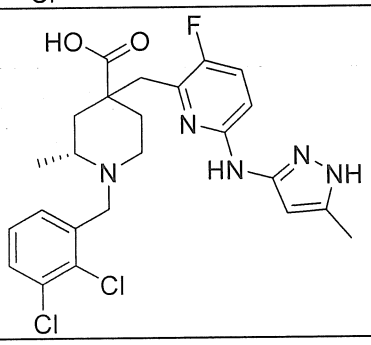
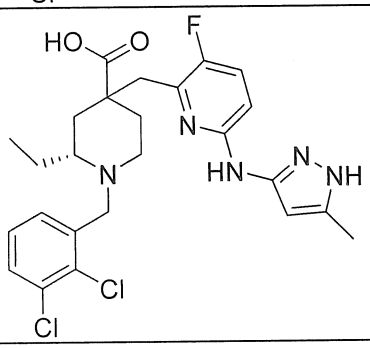
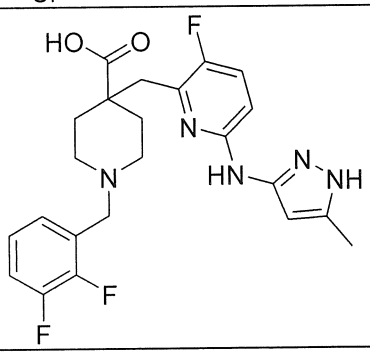
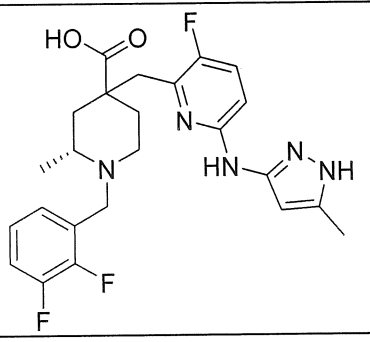
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
115.		Axit 4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(2-(trifloromethyl)phenyl)propan-2-yl)piperidin-4-carboxylic	520
116.		Axit 4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(1-(2-(trifloromethyl)phenyl)xyclopropyl)piperidin-4-carboxylic	518
117.		Axit 4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-(2-(trifloromethyl)phenyl)oxetan-3-yl)piperidin-4-carboxylic	534
118.		Axit 1-((3-cloro-2-florophenyl)difloromethyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	512
119.		Axit (R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)-2,2,2-trifloroetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	544

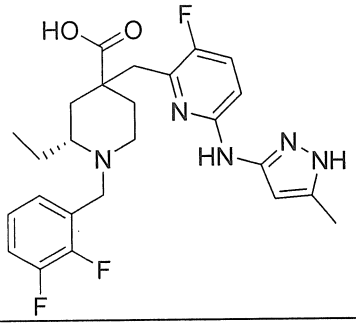
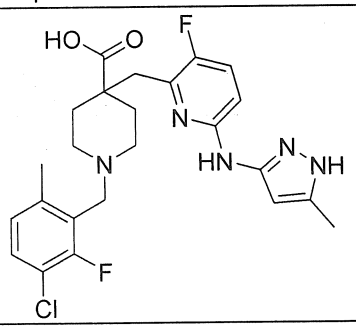
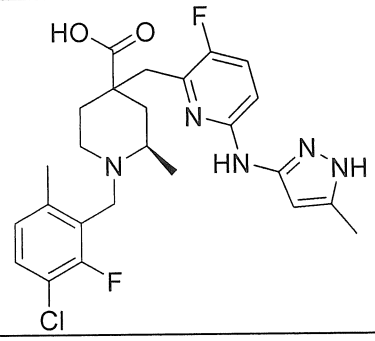
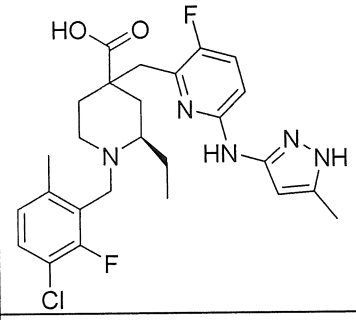
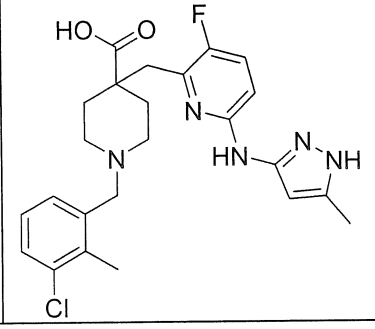
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
120.		Axit (S)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)-2,2,2-trifloroetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	544
121.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzoyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	518
122.		Axit (2R,4R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(trifloromethyl)benzyl)piperidin-4-carboxylic	520
123.		Axit (2R,4R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-(trifloromethyl)benzoyl)piperidin-4-carboxylic	534
124.		Axit (2R,4R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylic	570

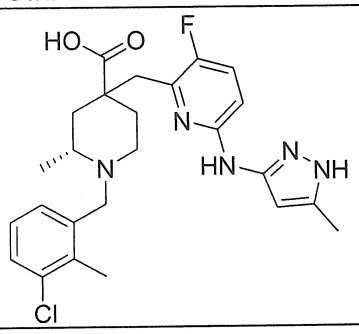
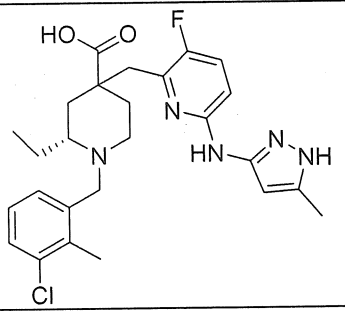
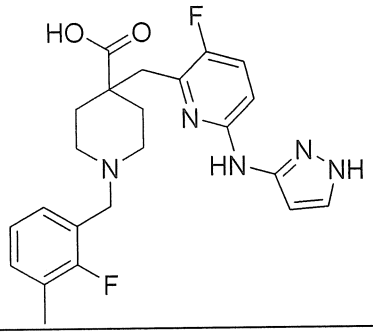
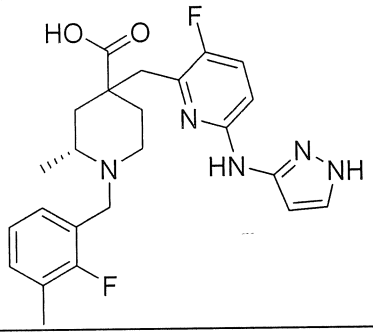
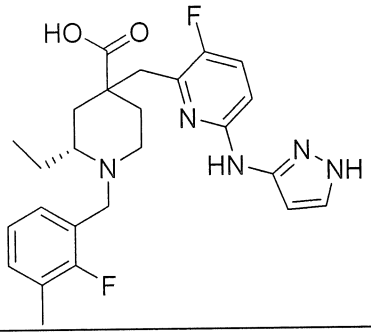
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
125.		Axit (2R,4R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-((S)-1-(2-(triflorometyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic	534
126.		Axit (2R,4R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-((R)-1-(2-(triflorometyl)phenyl)etyl)piperidin-4-carboxylic	534
127.		Axit (2R,4R)-1-((3-cloro-2-florophenyl)sulfonyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	554
128.		Axit (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclopropyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	530
129.		Axit (2R,4R)-1-((3-cloro-2-florophenyl)difloromety)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	540

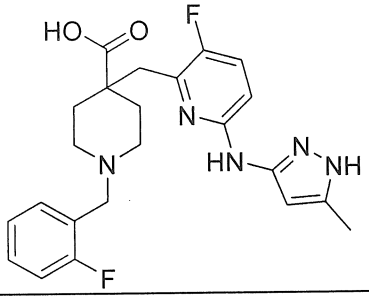
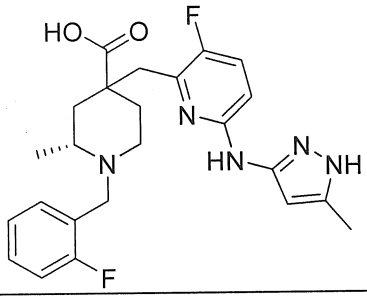
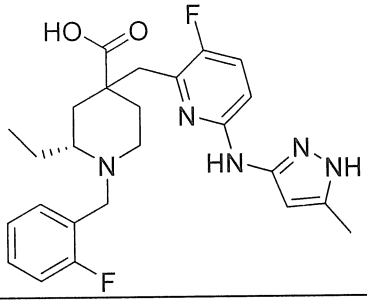
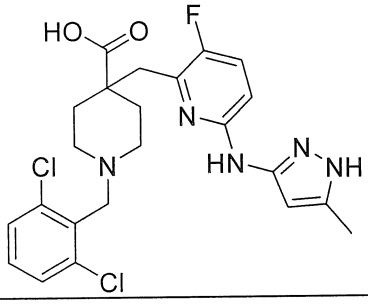
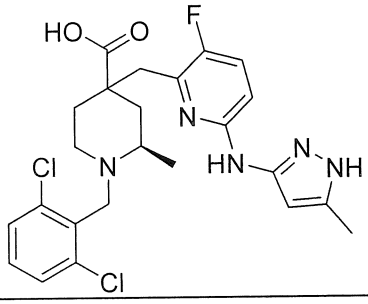
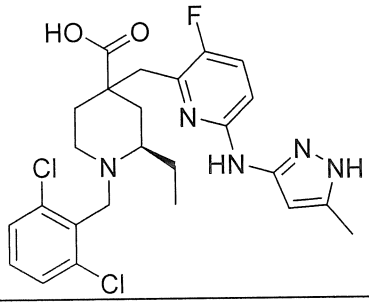
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
130.		Axit (2R,6R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperidin-4-carboxylic	504
131.		Axit (3R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-carboxylic	490
132.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	490
133.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	504
134.		Axit 1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	494

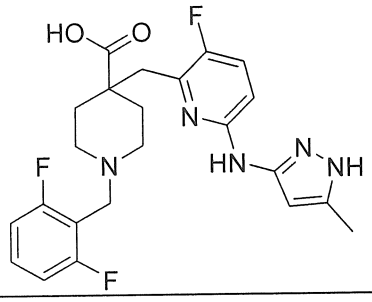
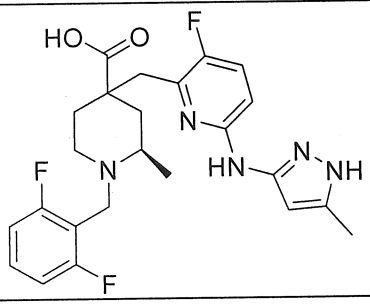
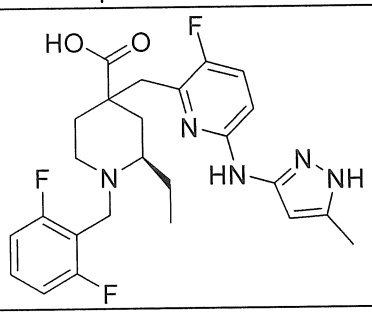
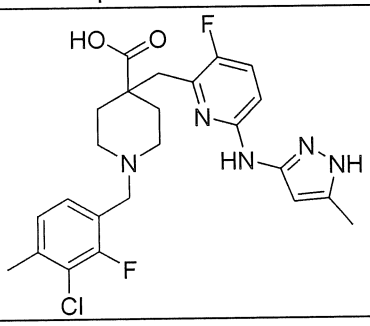
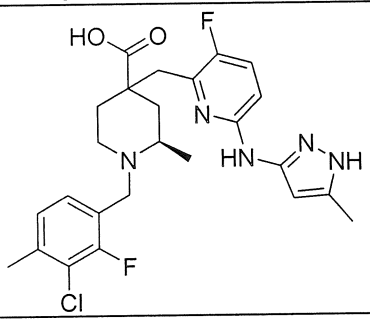
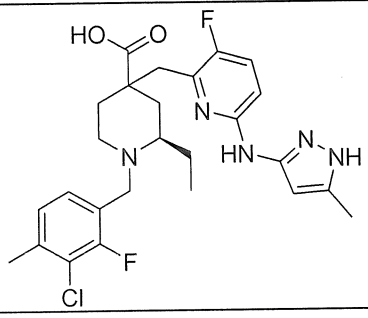
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
135.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	508
136.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	522
137.		Axit 1-(3-cloro-2,4-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	494
138.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2,4-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	508
139.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2,4-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	522

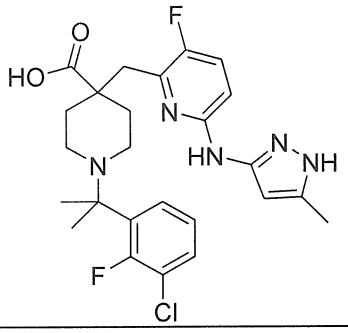
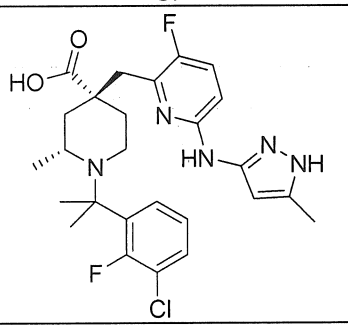
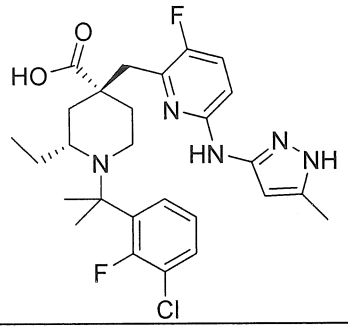
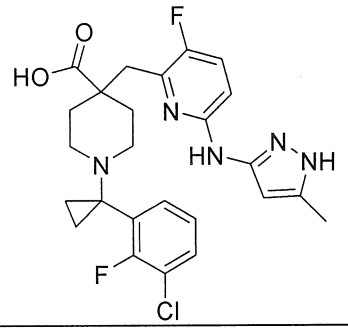
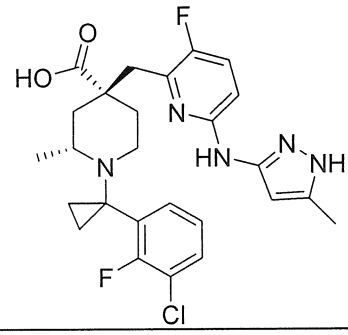
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
140.		Axit 1-(2,3-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	492
141.		Axit (2R)-1-(2,3-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	506
142.		Axit (2R)-1-(2,3-diclorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	520
143.		Axit 1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	460
144.		Axit (2R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	474

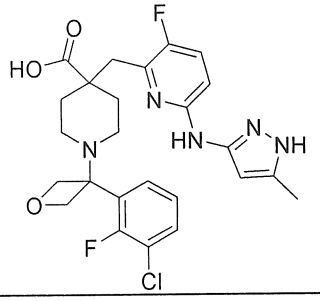
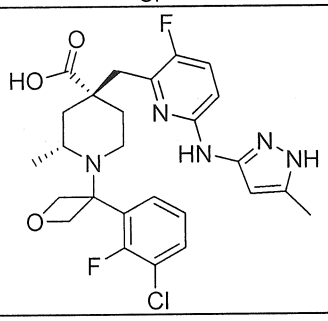
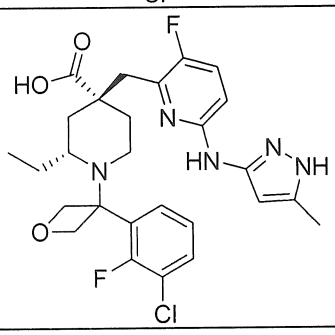
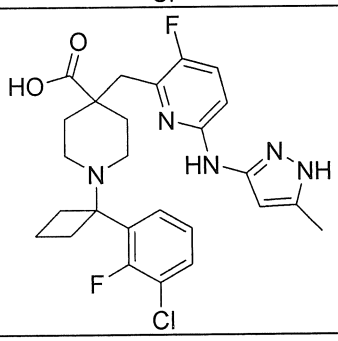
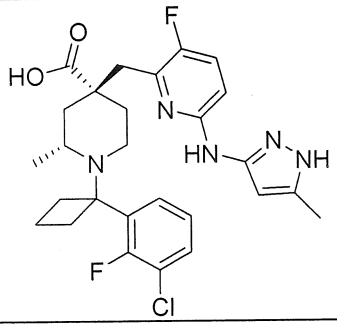
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
145.		Axit (2R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	488
146.		Axit 1-(3-cloro-2-floro-6-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	490
147.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2-floro-6-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	504
148.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2-floro-6-metylbenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	518
149.		Axit 1-(3-cloro-2-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	472

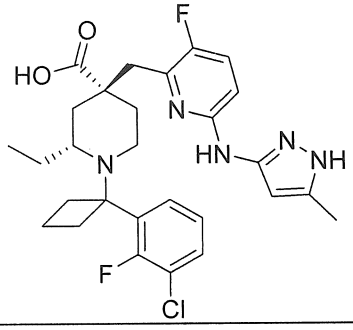
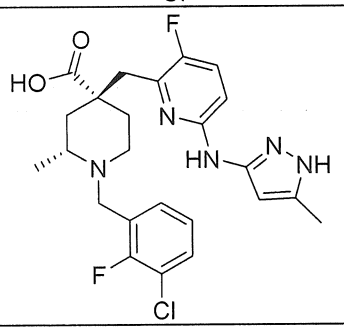
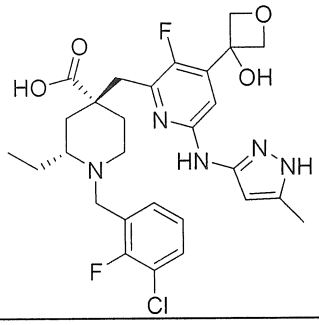
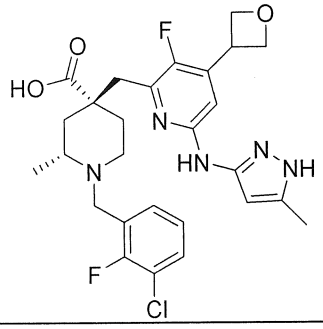
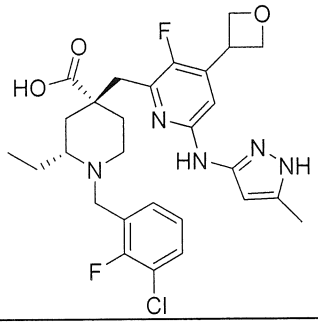
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
150.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	486
151.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2-metylbenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	500
152.		Axit 4-((6-((1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(2-floro-3-metylbenzyl)piperidin-4-carboxylic	442
153.		Axit (2R)-4-((6-((1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-1-(2-floro-3-metylbenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	456
154.		Axit (2R)-4-((6-((1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-floropyridin-2-yl)metyl)-2-etyl-1-(2-floro-3-metylbenzyl)piperidin-4-carboxylic	470

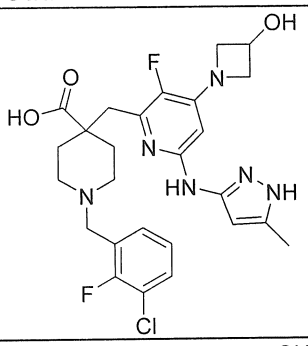
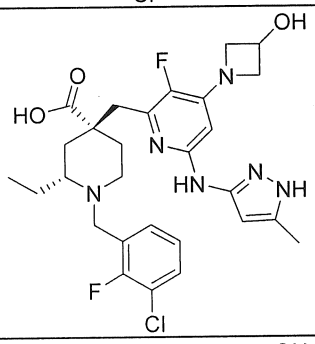
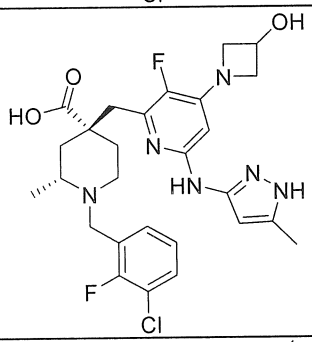
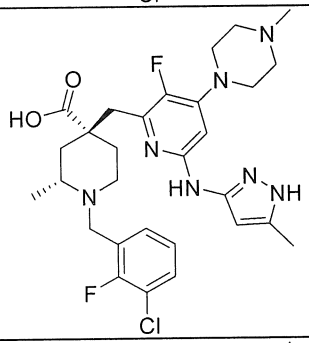
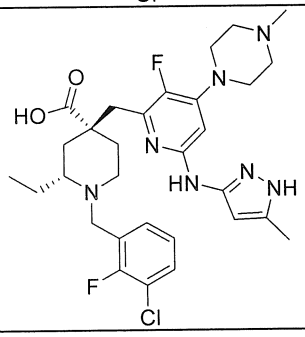
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
155.		Axit 4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	442
156.		Axit (2R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	456
157.		Axit (2R)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	470
158.		Axit 1-(2,6-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	492
159.		Axit (2R)-1-(2,6-diclorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	506
160.		Axit (2R)-1-(2,6-diclorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	520

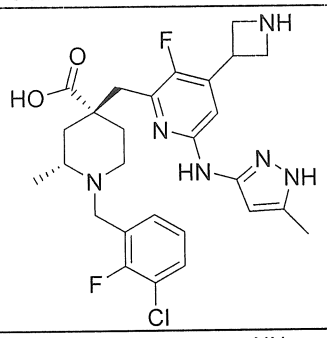
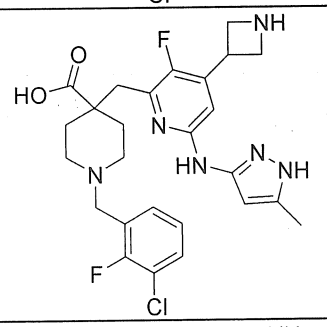
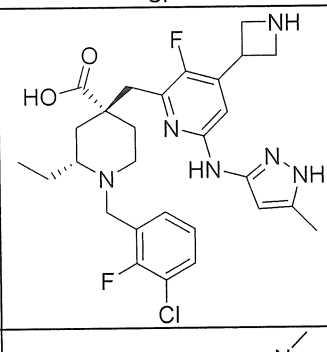
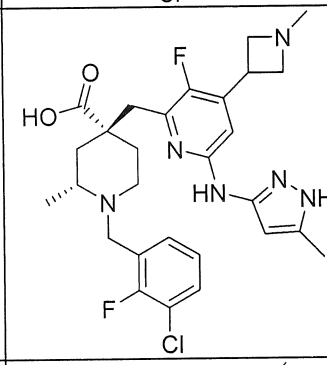
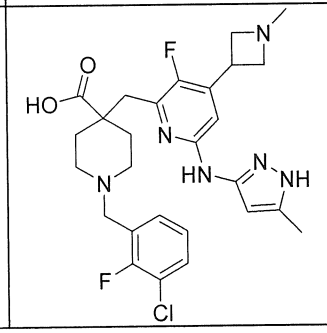
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
161.		Axit 1-(2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	560
162.		Axit (2R)-1-(2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	474
163.		Axit (2R)-1-(2,6-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	488
164.		Axit 1-(3-cloro-2-floro-4-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	490
165.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2-floro-4-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	504
166.		Axit (2R)-1-(3-cloro-2-floro-4-metylbenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	518

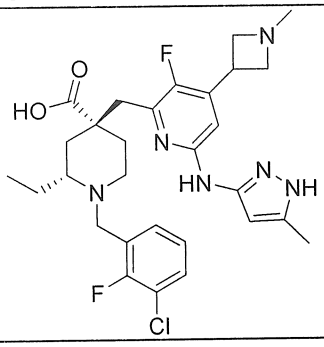
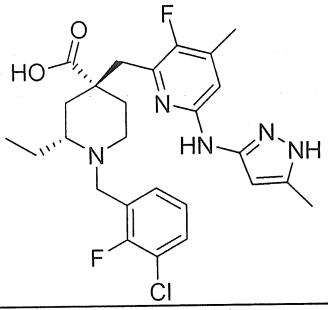
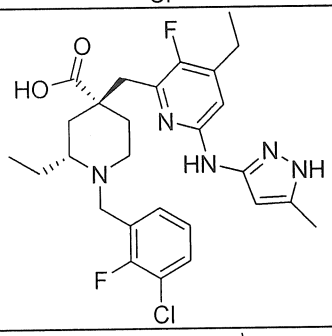
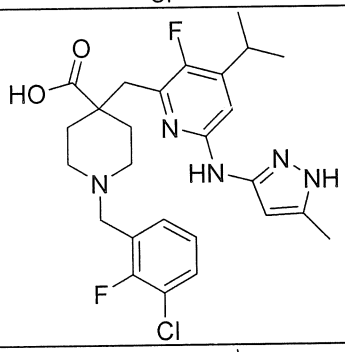
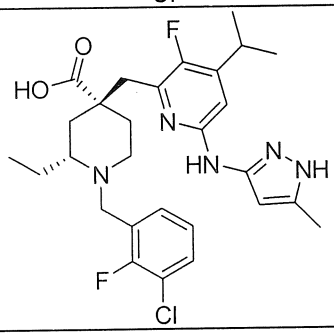
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
167.		Axit 1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)propan-2-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	504
168.		Axit (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)propan-2-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	518
169.		Axit (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)propan-2-yl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	532
170.		Axit 1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclopropyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	502
171.		Axit (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclopropyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	516

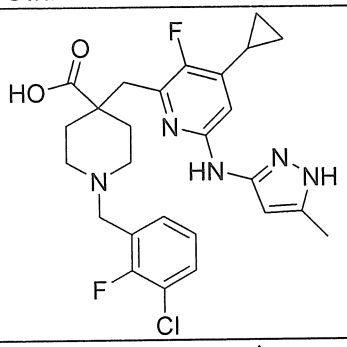
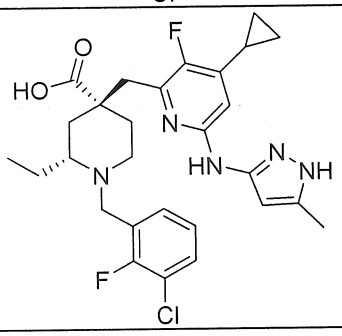
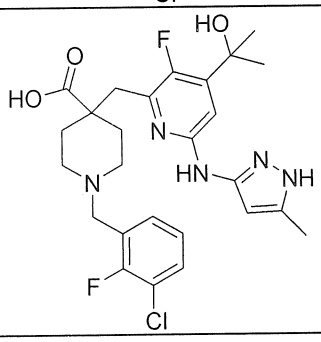
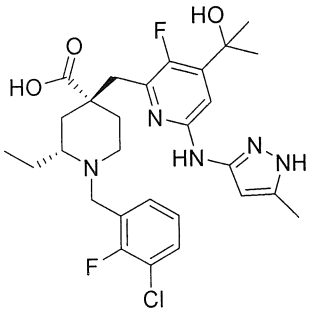
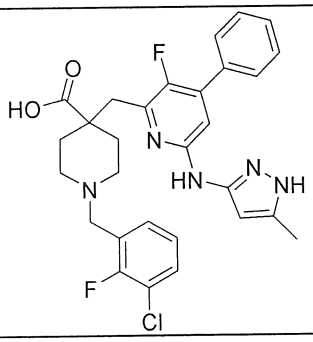
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
172.		Axit 1-(3-(3-cloro-2-florophenyl)oxetan-3-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	518
173.		Axit (2R,4R)-1-(3-(3-cloro-2-florophenyl)oxetan-3-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	532
174.		Axit (2R,4R)-1-(3-(3-cloro-2-florophenyl)oxetan-3-yl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	545
175.		Axit 1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclobutyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	516
176.		Axit (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclobutyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	530

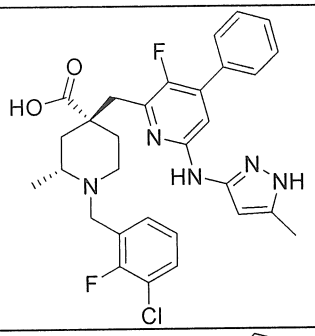
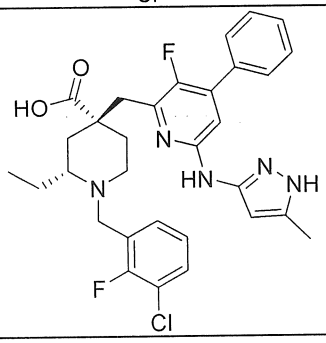
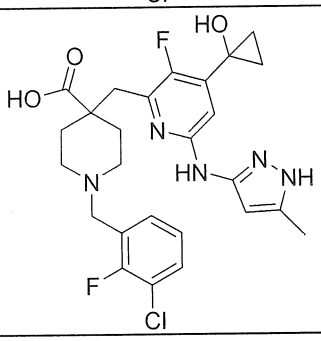
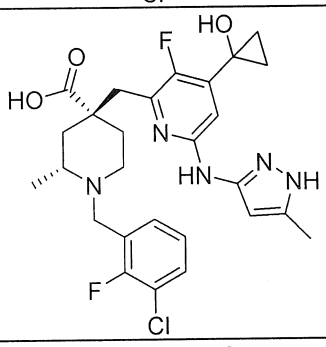
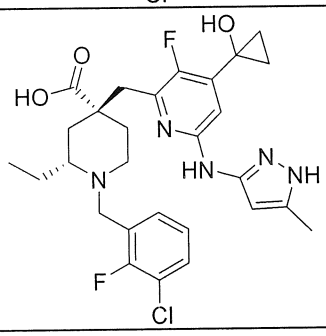
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
177.		Axit (2R,4R)-1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclobutyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	544
178.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	490
179.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	576
180.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	546
181.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	560

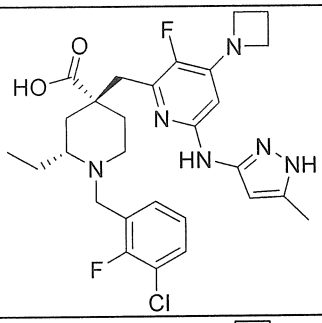
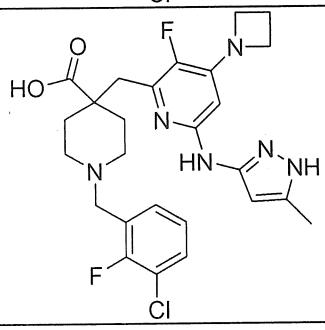
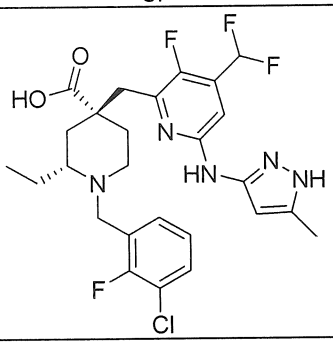
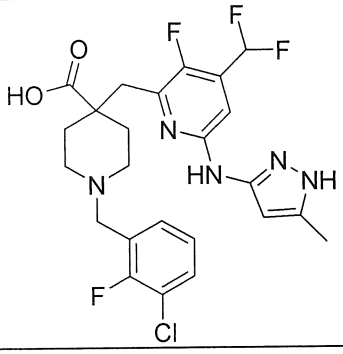
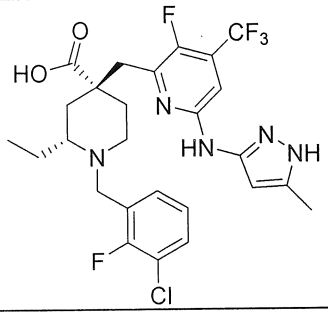
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
182.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	547
183.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	575
184.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	561
185.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	588
186.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	602

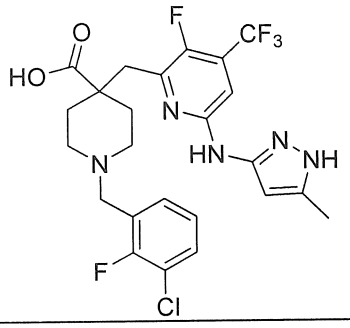
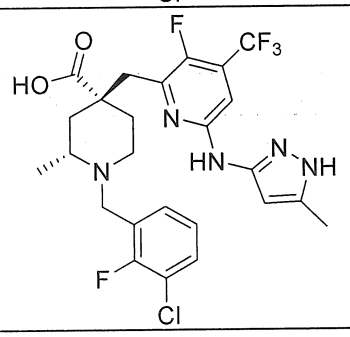
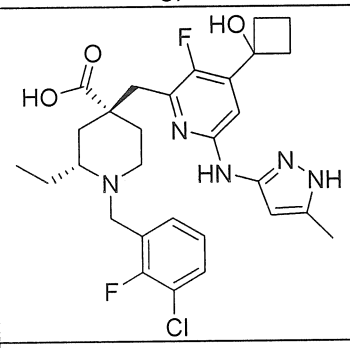
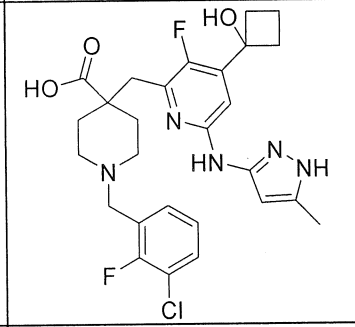
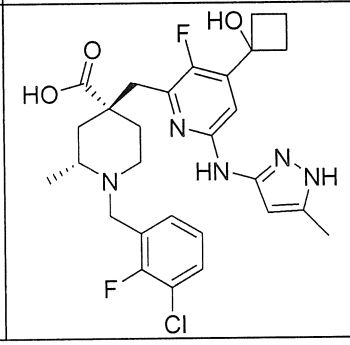
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
187.		Axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-3-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	545
188.		Axit 4-((4-(azetidin-3-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	531
189.		Axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-3-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	559
190.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(1-metylazetidin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	559
191.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(1-metylazetidin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	545

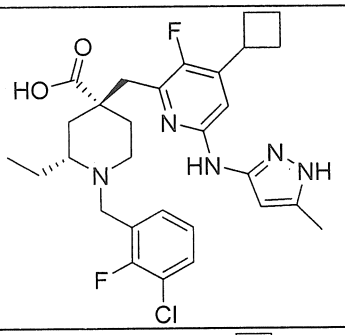
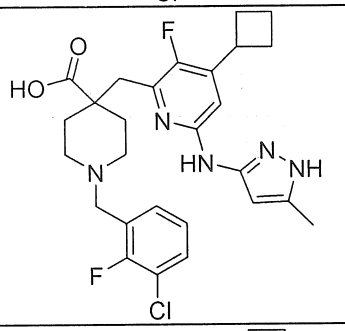
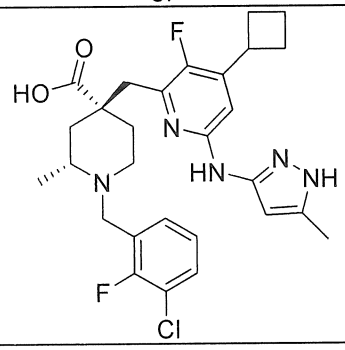
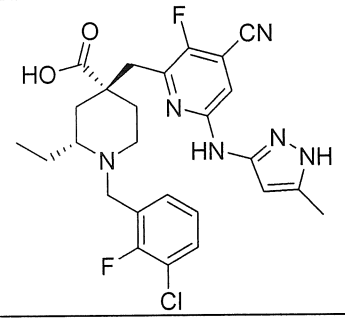
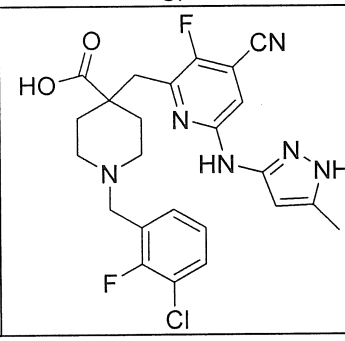
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
192.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(1-metylazetidin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	573
193.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	518
194.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((4-etyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	532
195.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isopropyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	518
196.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-isopropyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	546

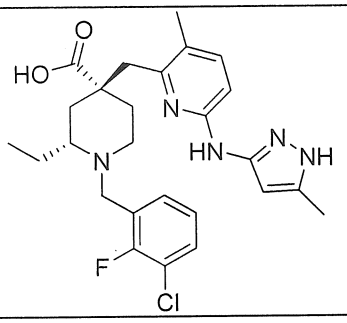
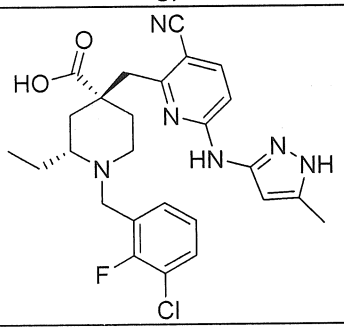
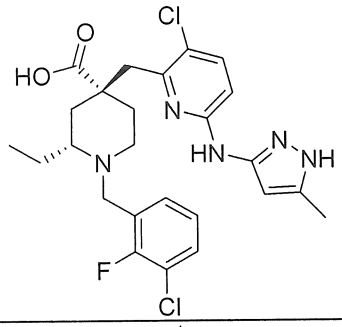
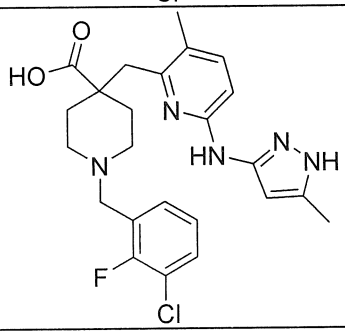
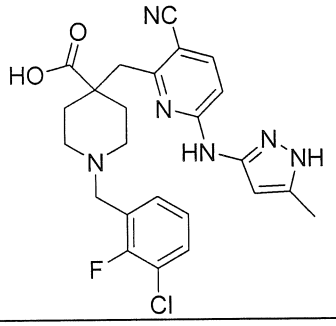
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
197.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclopropyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	516
198.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclopropyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	544
199.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	534
200.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	562
201.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-phenylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	552

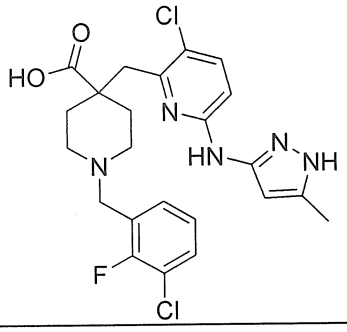
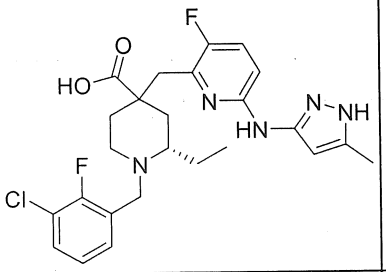
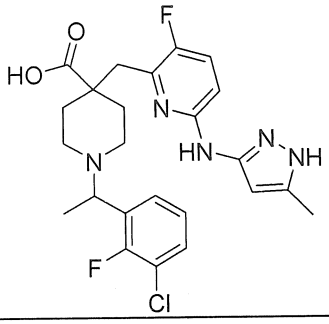
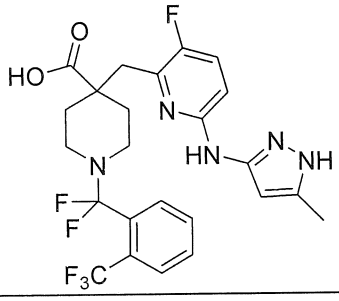
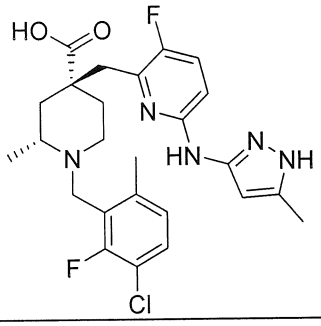
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
202.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-phenylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	566
203.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-phenylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	580
204.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	532
205.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	546
206.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	560

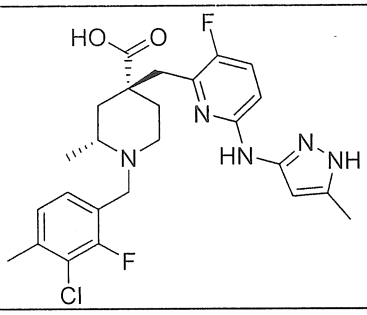
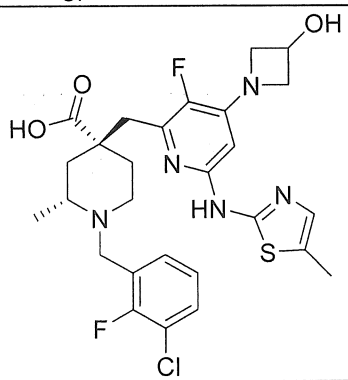
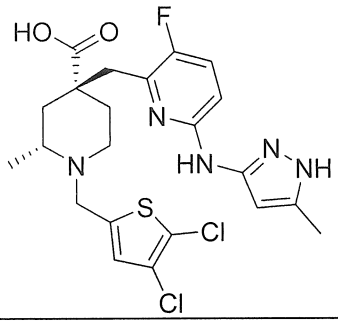
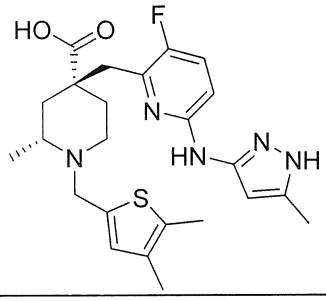
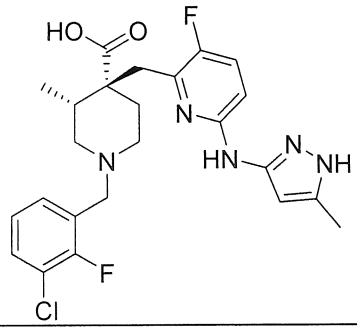
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
207.		Axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	559
208.		Axit 4-((4-(azetidin-1-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	531
209.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(difloromethyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	554
210.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(difloromethyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	526
211.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(trifloromethyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	572

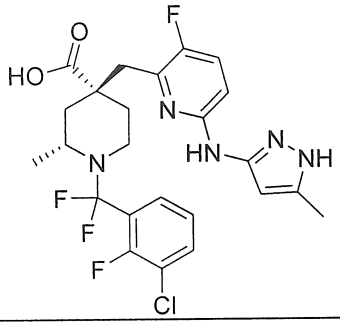
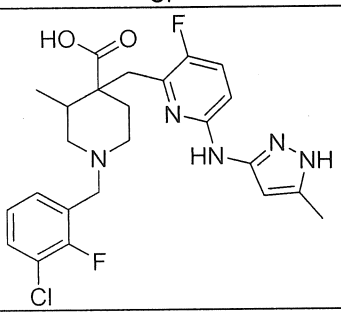
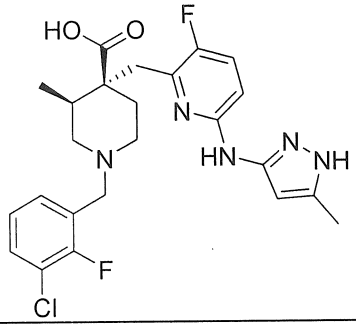
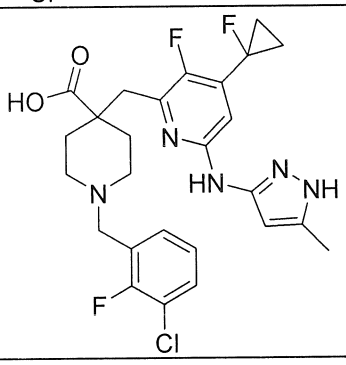
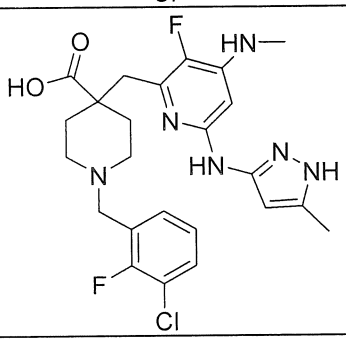
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
212.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(trifloromethyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	544
213.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(trifloromethyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	558
214.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	574
215.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	546
216.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclobutyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	560

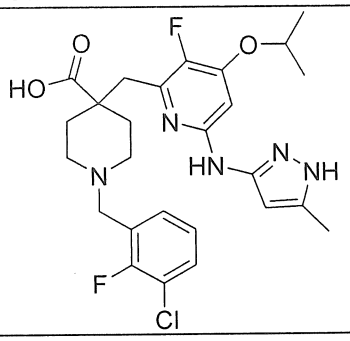
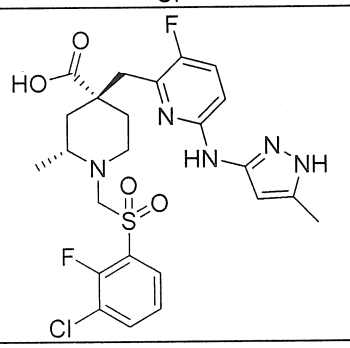
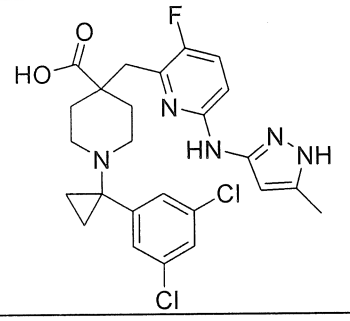
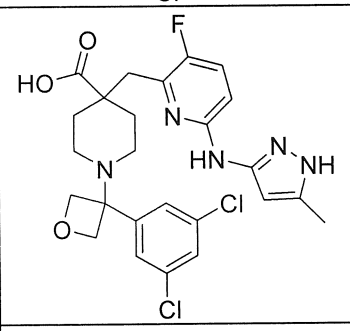
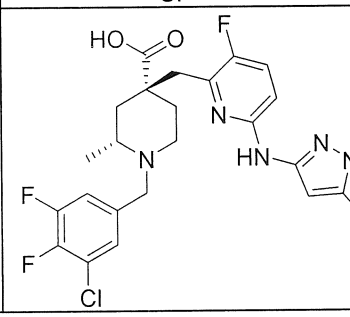
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
217.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclobutyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	558
218.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclobutyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	530
219.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyclobutyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	544
220.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	529
221.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-xyano-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	501

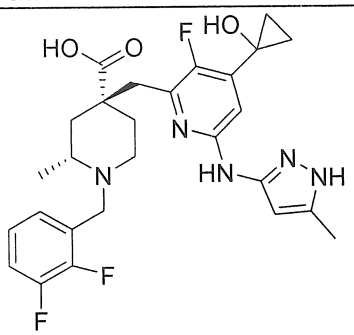
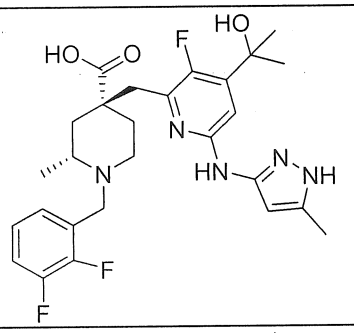
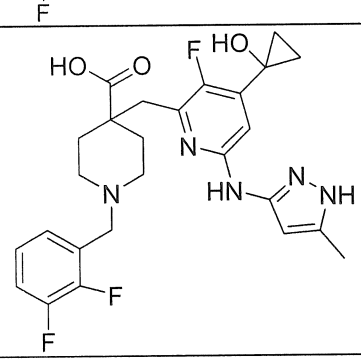
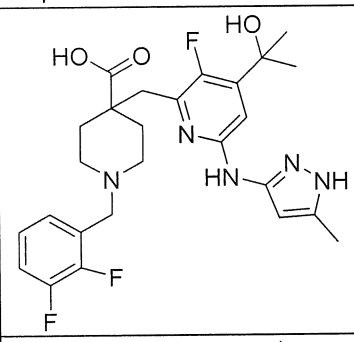
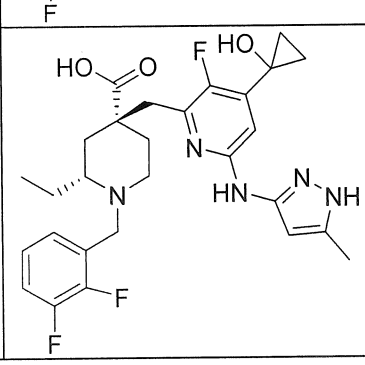
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
222.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	500
223.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-xyano-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	511
224.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-cloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	520
225.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	472
226.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-xyano-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	483

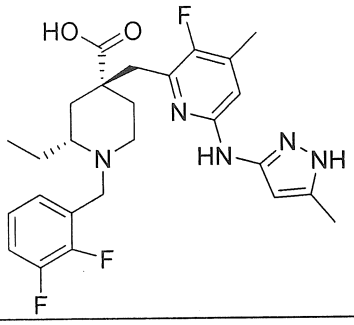
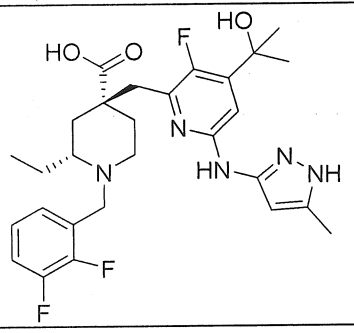
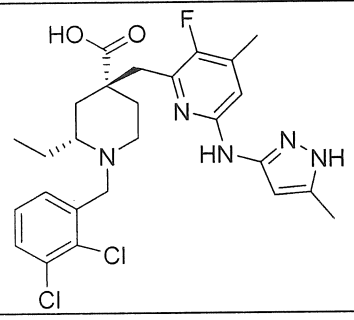
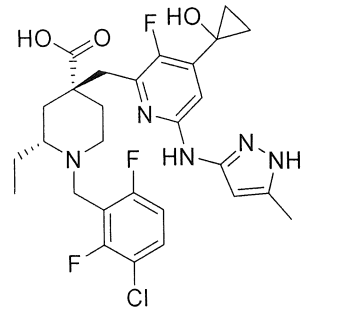
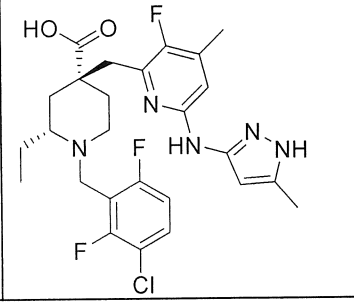
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
227.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-cloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	492
228.		Axit (2S)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	504
229.		Axit 1-(1-(3-cloro-2-florophenyl)etyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	490
230.		Axit 1-(difloro(2-(trifloromethyl)phenyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	527
231.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-floro-6-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	504

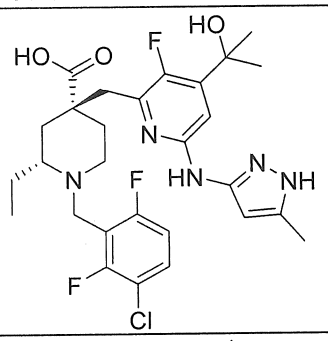
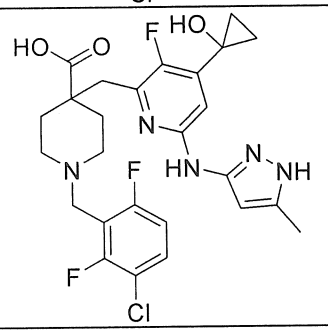
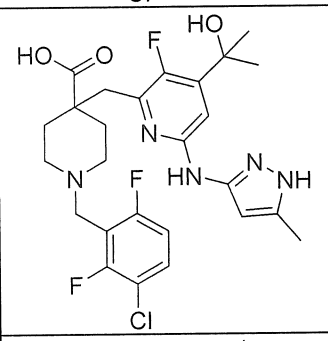
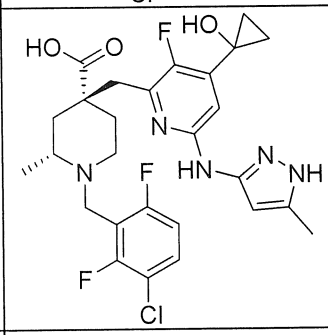
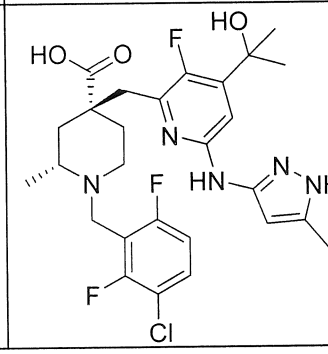
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
232.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-floro-4-metylbenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	504
233.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-6-((5-metylthiazol-2-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	578
234.		Axit (2R,4R)-1-((4,5-diclorothiophen-2-yl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	512
235.		Axit (2R,4R)-1-((4,5-dimetylthiophen-2-yl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	472
236.		Axit (3R,4S)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-carboxylic	490

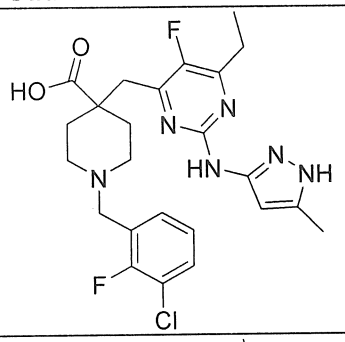
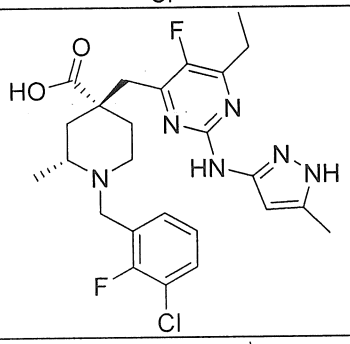
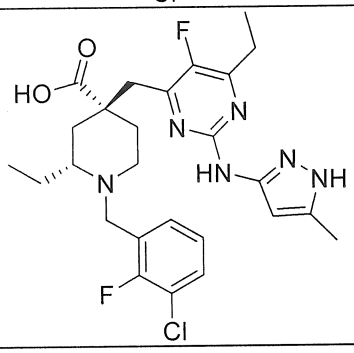
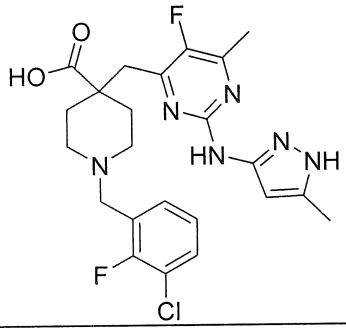
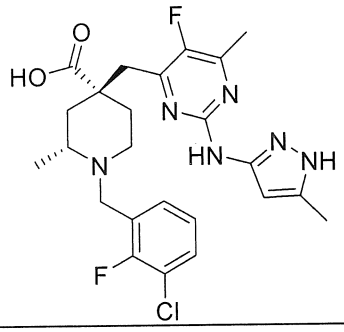
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
237.		Axit (2R,4R)-1-((3-cloro-2-florophenyl)difloromethyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	526
238.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-carboxylic	490
239.		Axit (3S,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-carboxylic	490
240.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-floroxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	534
241.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(metylamino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	505

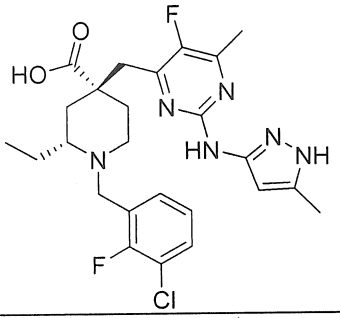
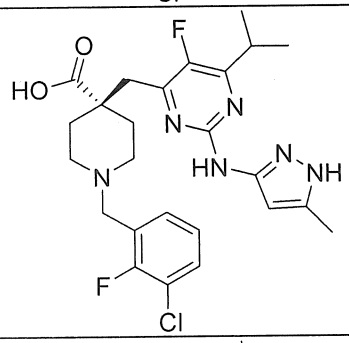
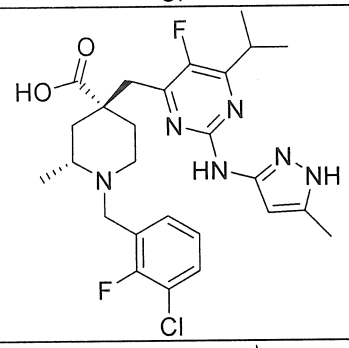
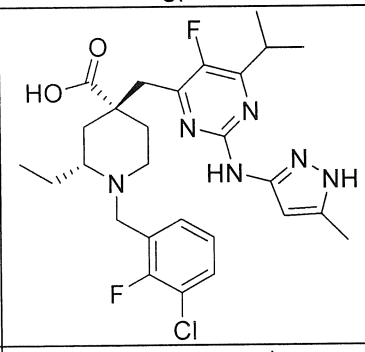
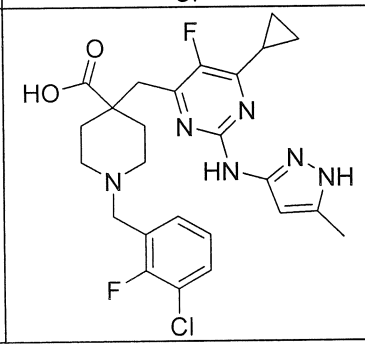
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
242.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isopropoxy-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	534
243.		Axit (2R,4R)-1-(((3-cloro-2-florophenyl)sulfonyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	554
244.		Axit 1-(1-(3,5-diclorophenyl)xyclopropyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	518
245.		Axit 1-(3-(3,5-diclorophenyl)oxetan-3-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	534
246.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-4,5-diflorobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	508

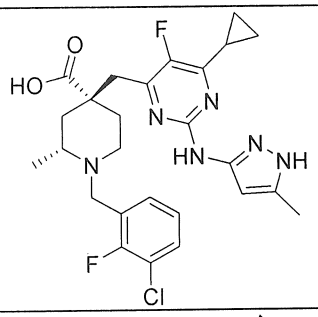
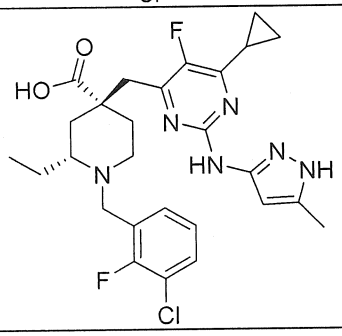
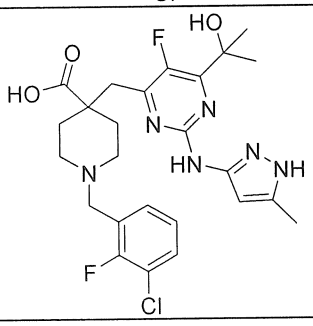
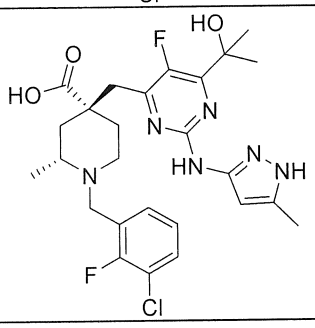
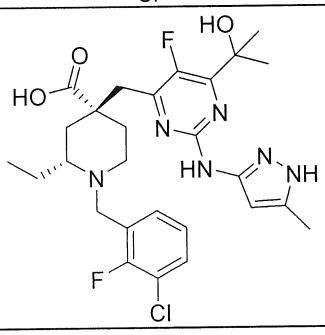
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
247.		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	530
248.		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	532
249.		Axit 1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	516
250.		Axit 1-(2,3-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	518
251.		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	544

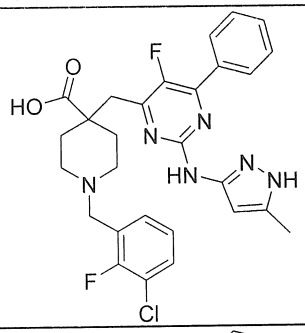
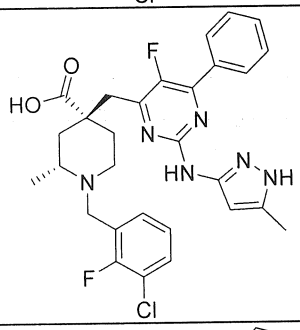
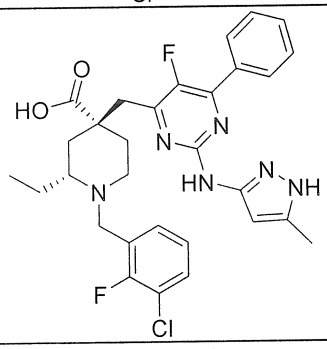
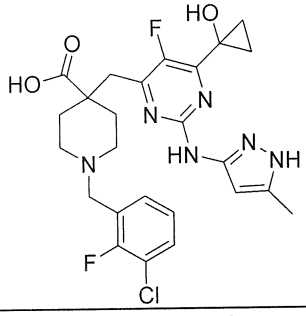
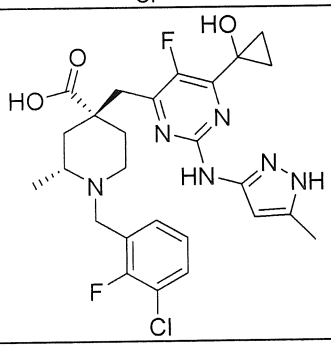
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
252.		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	502
253.		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	546
254.		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diclorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	534
255.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	578
256.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	536

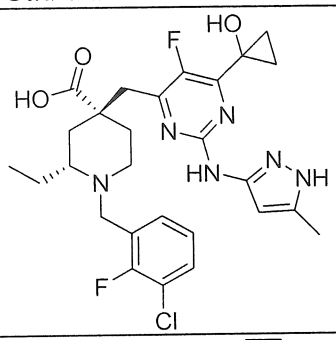
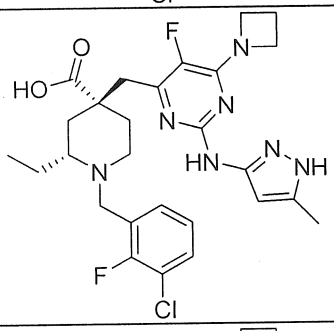
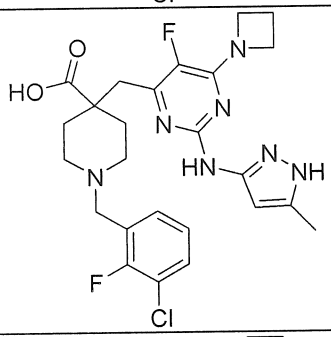
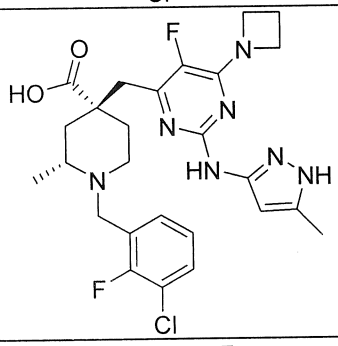
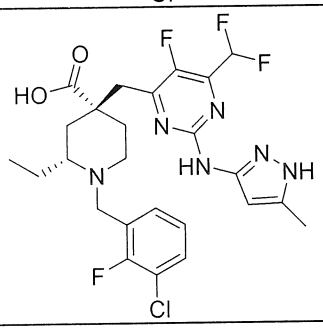
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
257.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	580
258.		Axit 1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	550
259.		Axit 1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	552
260.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-hydroxyxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	564
261.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	566

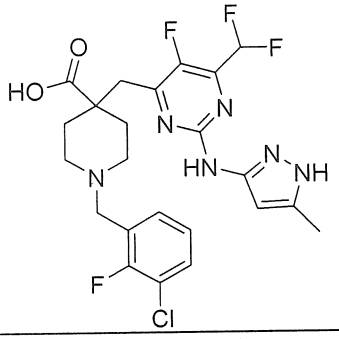
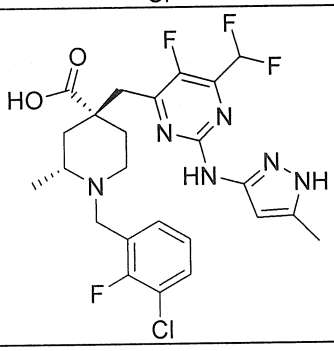
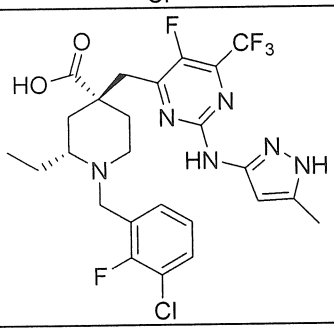
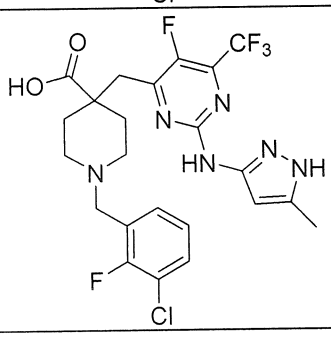
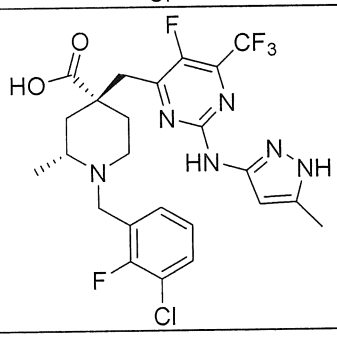
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
262.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-etyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	505
263.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-etyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	519
264.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((6-etyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	533
265.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-metyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	491
266.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-metyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	505

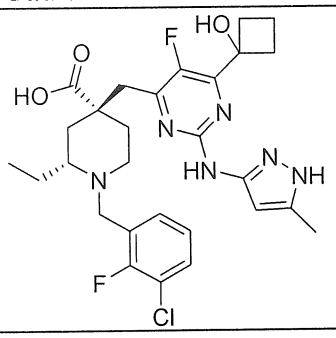
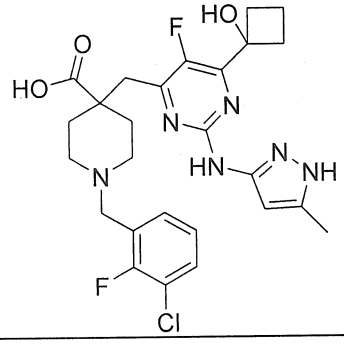
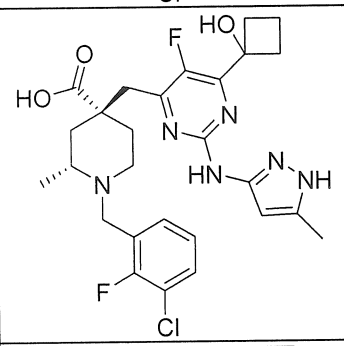
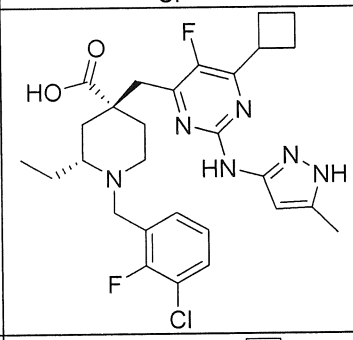
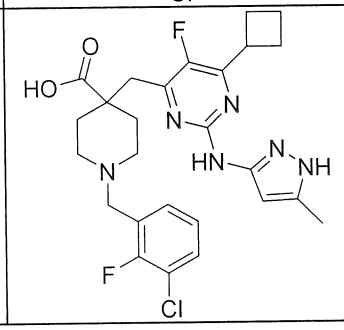
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
267.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-metyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	519
268.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-isopropyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	519
269.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-isopropyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	533
270.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-isopropyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	547
271.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclopropyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	517

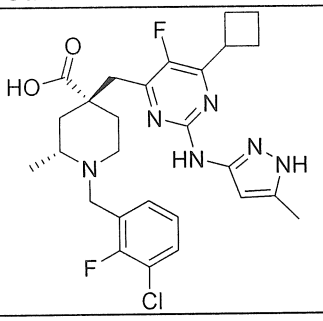
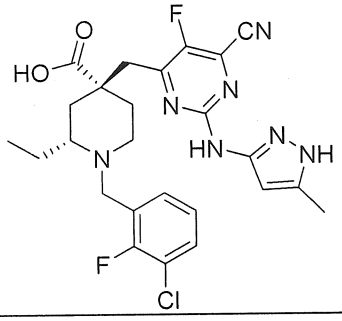
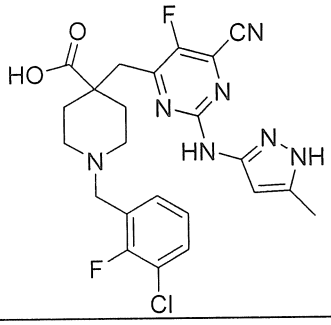
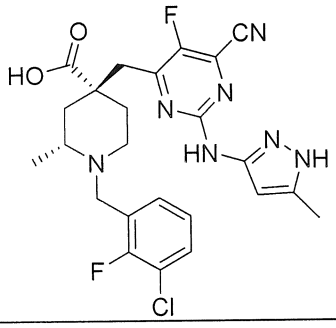
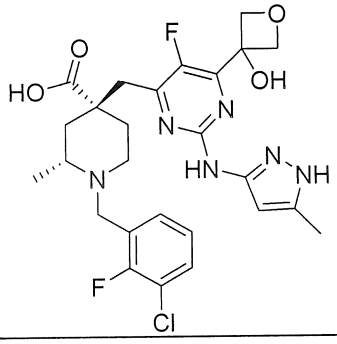
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
272.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclopropyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	531
273.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclopropyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	545
274.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	535
275.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	549
276.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	563

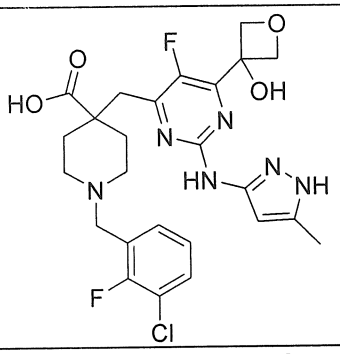
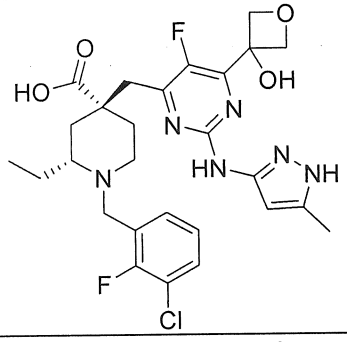
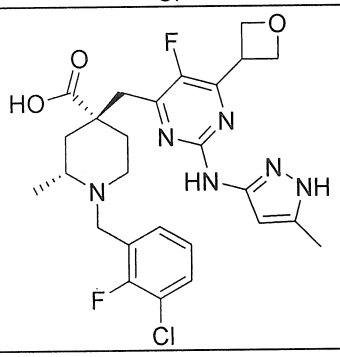
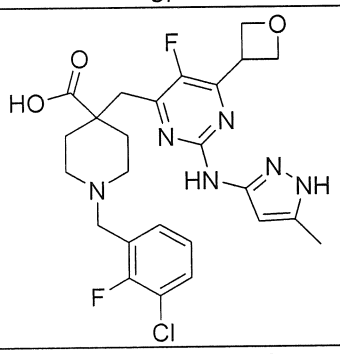
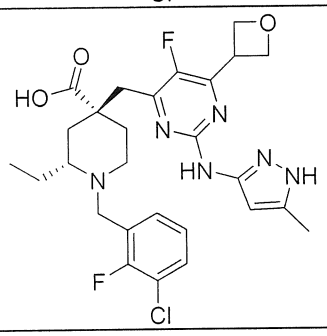
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
277.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-phenylpyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	553
278.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-phenylpyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	567
279.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-phenylpyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	581
280.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclopropyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	533
281.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclopropyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	547

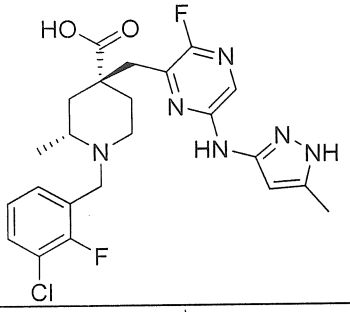
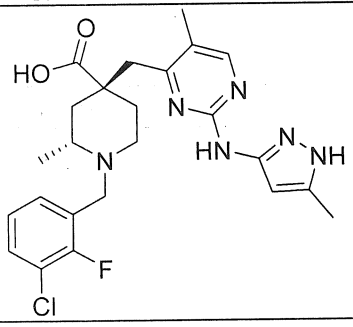
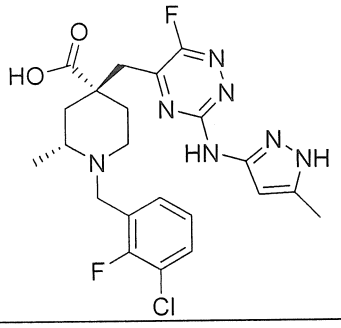
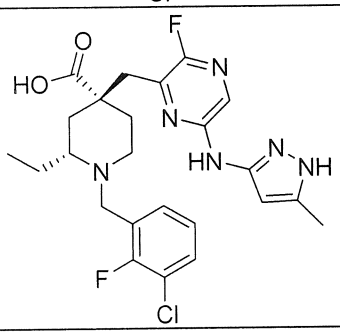
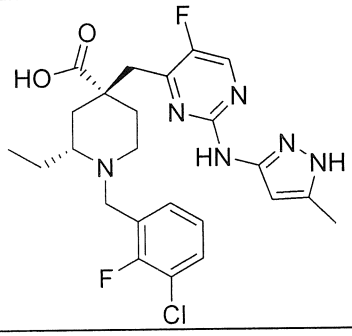
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
282.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclopropyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	561
283.		Axit (2R,4R)-4-((6-(azetidin-1-yl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	560
284.		Axit 4-((6-(azetidin-1-yl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	532
285.		Axit (2R,4R)-4-((6-(azetidin-1-yl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	546
286.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-(diflorometyl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	555

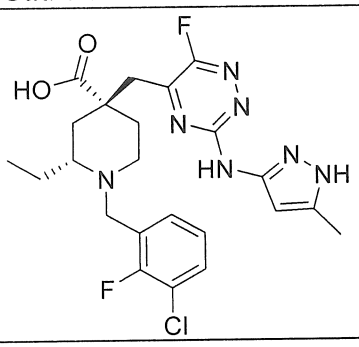
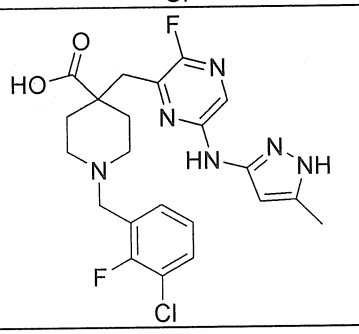
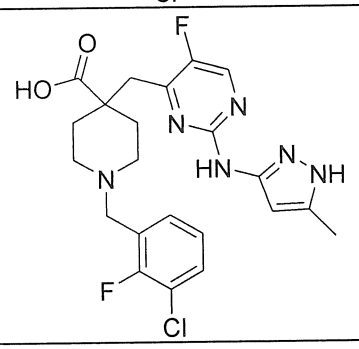
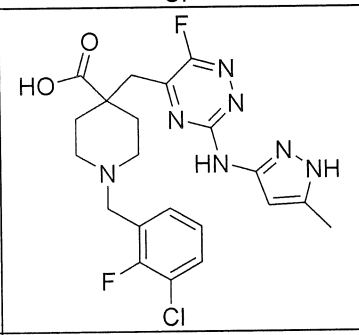
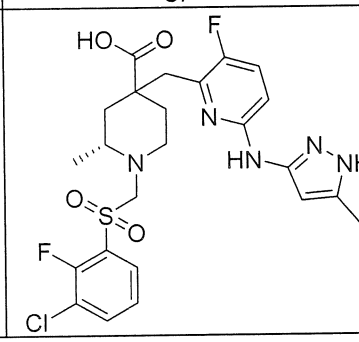
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
287.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-(diflorometyl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	527
288.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-(diflorometyl)-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	541
289.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(triflorometyl)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	573
290.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(triflorometyl)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	545
291.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(triflorometyl)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	559

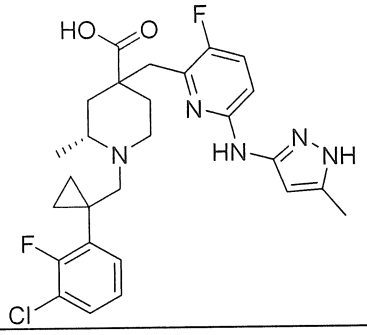
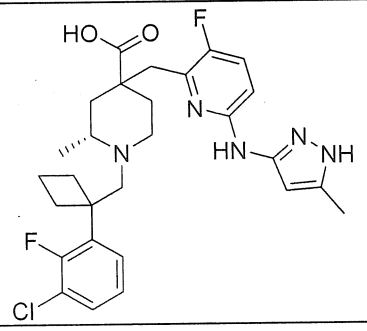
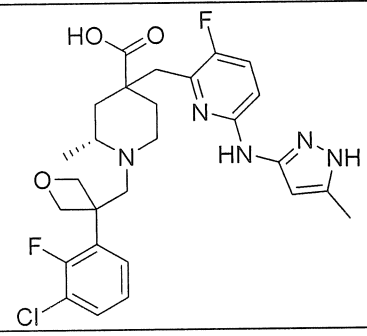
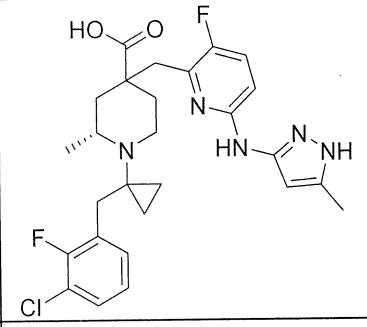
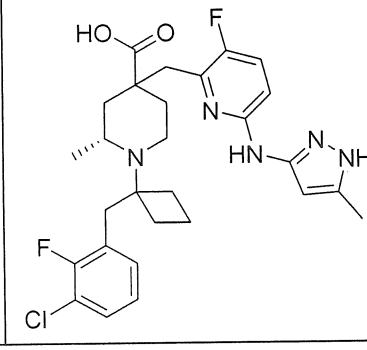
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
292.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclobutyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	575
293.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclobutyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	547
294.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(1-hydroxyxyclobutyl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	561
295.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclobutyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	559
296.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclobutyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	531

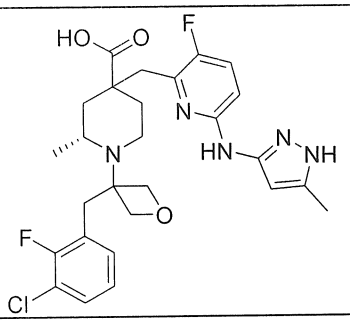
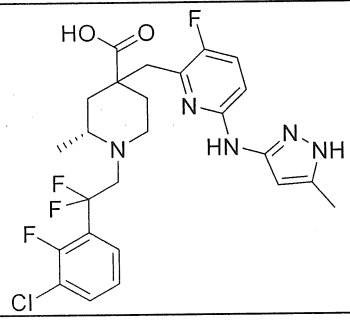
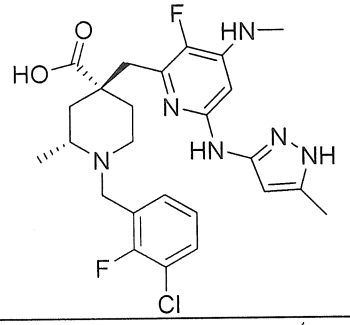
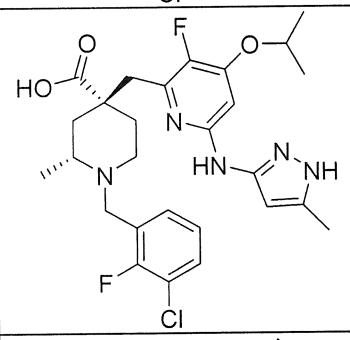
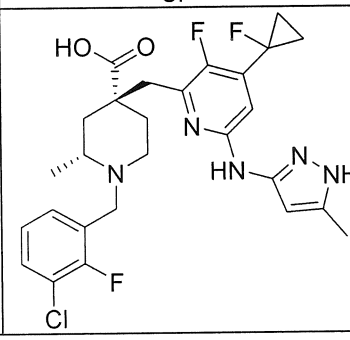
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
297.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyclobutyl-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	545
298.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyano-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-etylpiperidin-4-carboxylic	530
299.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyano-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	502
300.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-xyano-5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	516
301.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	563

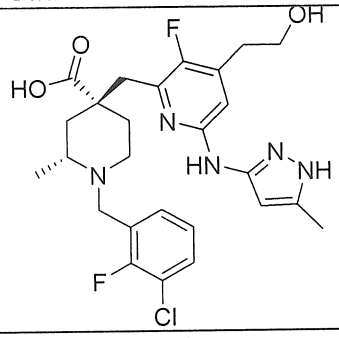
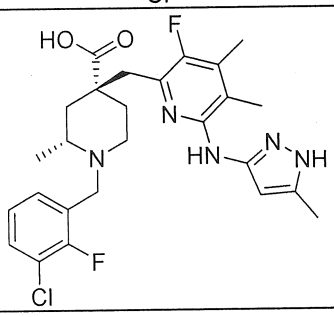
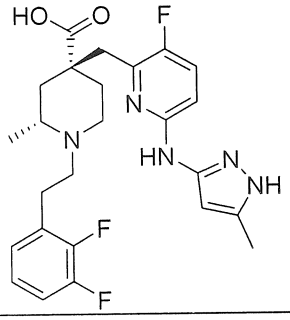
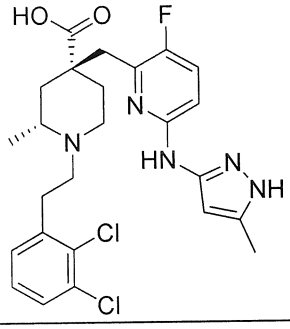
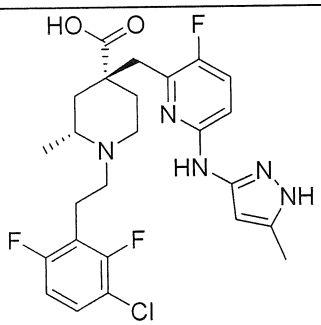
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
302.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	549
303.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-6-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	577
304.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(oxetan-3-yl)pyrimidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	547
305.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(oxetan-3-yl)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	533
306.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-(oxetan-3-yl)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	561

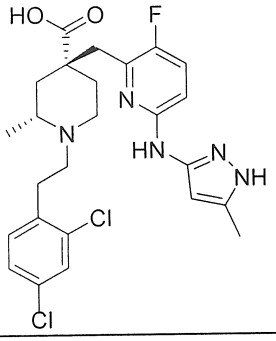
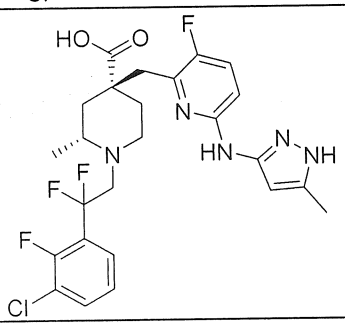
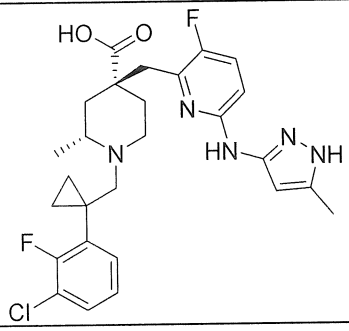
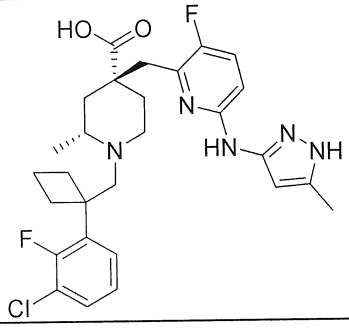
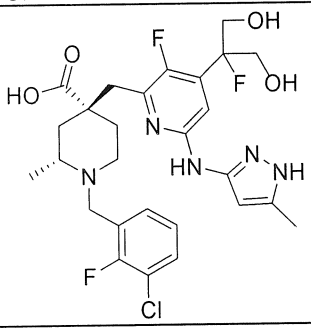
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
307.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	491
308.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((5-metyl-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	487
309.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-floro-3-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-1,2,4-triazin-5-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	492
310.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	505
311.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	505

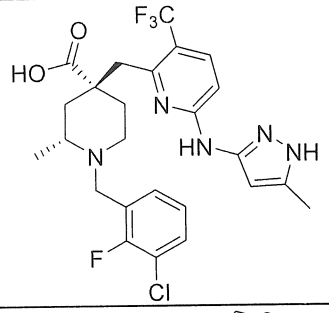
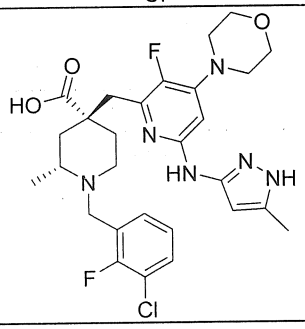
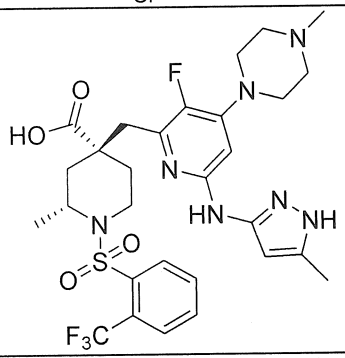
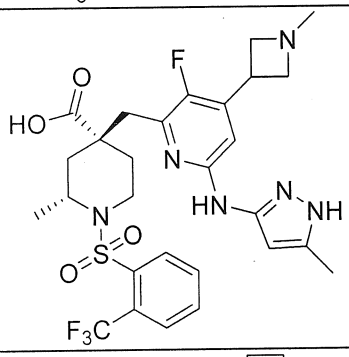
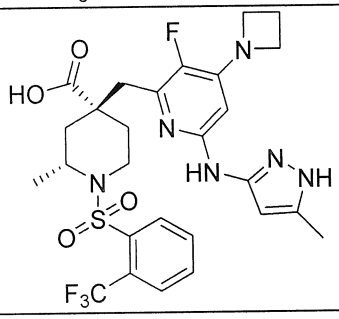
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
312.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-etyl-4-((6-floro-3-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-1,2,4-triazin-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	506
313.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	477
314.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	477
315.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((6-floro-3-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-1,2,4-triazin-5-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	478
316.		Axit (2R)-1-(((3-cloro-2-florophenyl)sulfonyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	554

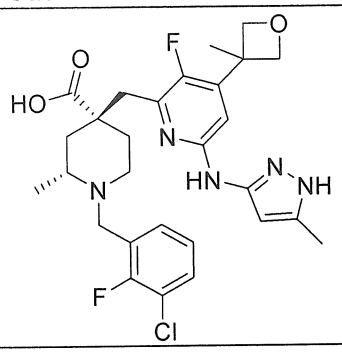
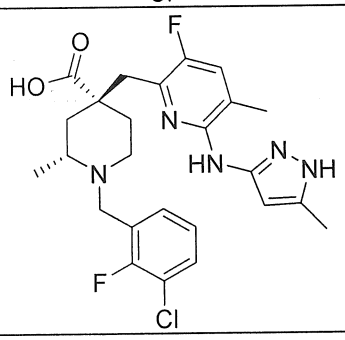
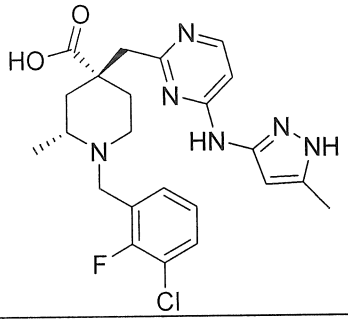
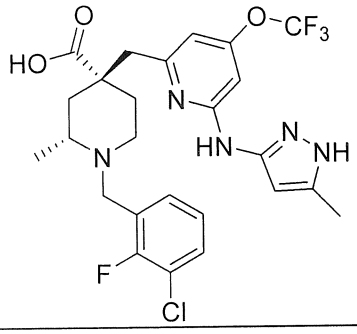
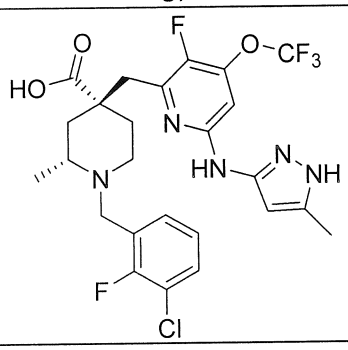
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
317.		Axit (2R)-1-((1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclopropyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	530
318.		Axit (2R)-1-((1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclobutyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	544
319.		Axit (2R)-1-((3-(3-cloro-2-florophenyl)oxetan-3-yl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	546
320.		Axit (2R)-1-(1-(3-cloro-2-florobenzyl)xyclopropyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	530
321.		Axit (2R)-1-(1-(3-cloro-2-florobenzyl)xyclobutyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	544

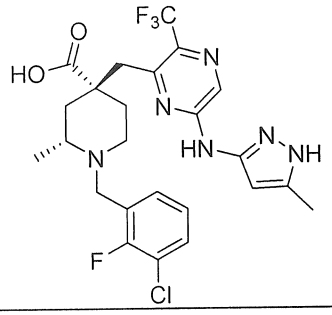
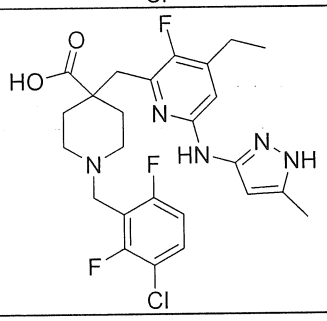
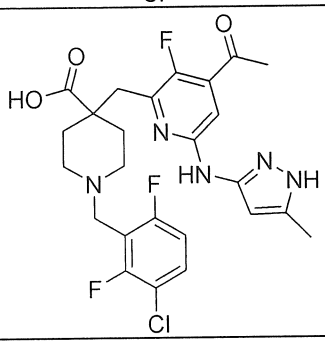
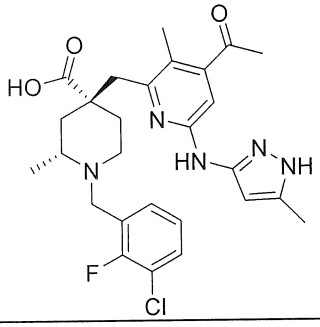
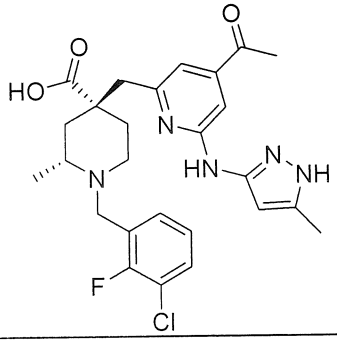
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
322.		Axit (2R)-1-(3-(3-cloro-2-florobenzyl)oxetan-3-yl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	546
323.		Axit (2R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)-2,2-difloroetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	540
324.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(metylamino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	519
325.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isopropoxy-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	548
326.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-floroxyclopropyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	548

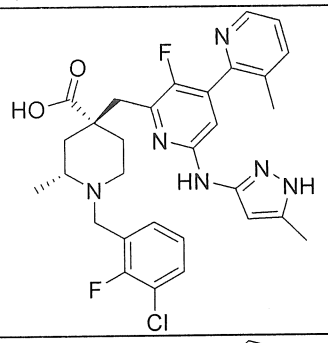
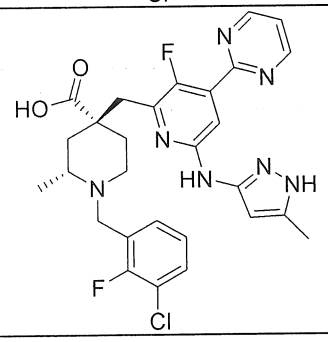
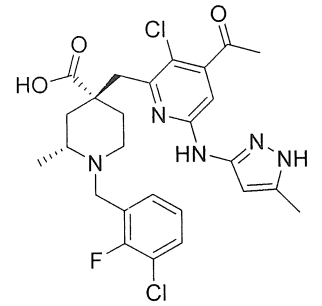
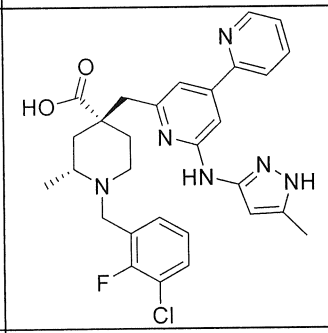
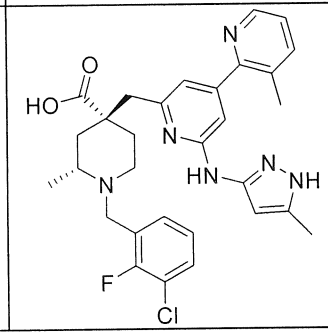
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
327.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-hydroxyetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	534
328.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	518
329.		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diflorophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	487
330.		Axit (2R,4R)-1-(2,3-diclorophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	520
331.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2,6-diflorophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	522

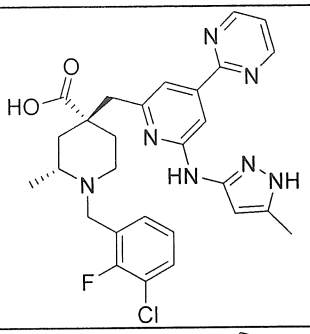
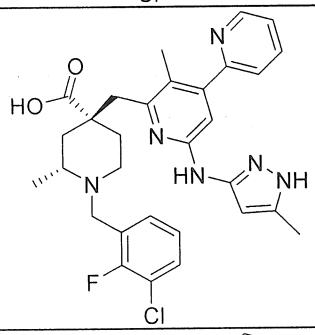
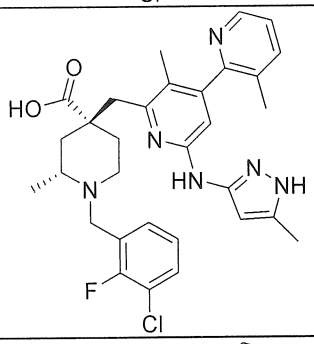
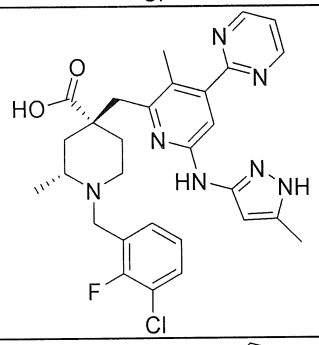
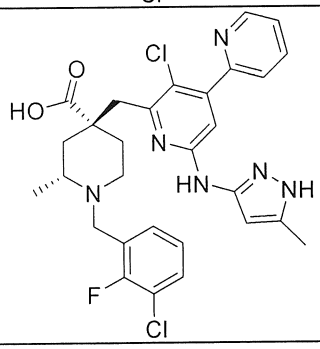
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
332.		Axit (2R,4R)-1-(2,4-diclorophenetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	520
333.		Axit (2R,4R)-1-(2-(3-cloro-2-florophenyl)-2,2-difloroetyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	540
334.		Axit (2R,4R)-1-((1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclopropyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	530
335.		Axit (2R,4R)-1-((1-(3-cloro-2-florophenyl)xyclobutyl)metyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	544
336.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(2-floro-1,3-dihydroxypropan-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	582

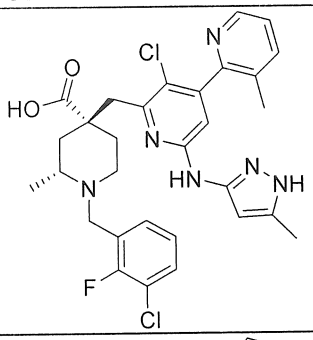
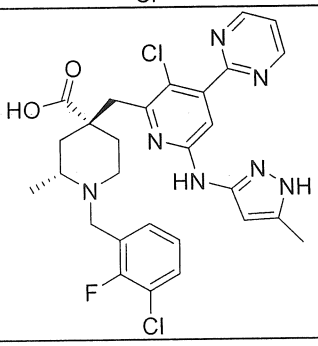
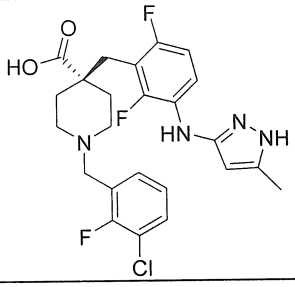
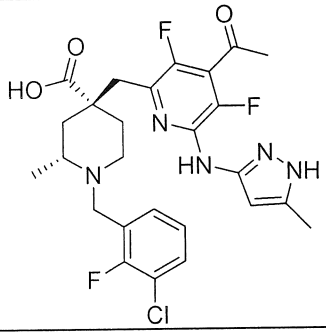
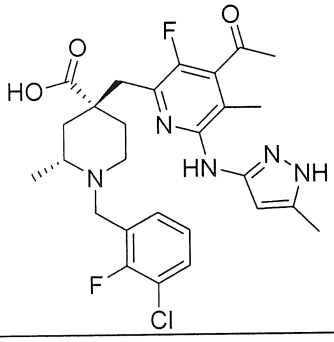
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
337.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-(trifloromethyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	540
338.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-morpholinopyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	575
339.		Axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylic	654
340.		Axit (2R,4R)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(1-metylazetidin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylic	625
341.		Axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-yl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metyl-1-((2-(trifloromethyl)phenyl)sulfonyl)piperidin-4-carboxylic	611

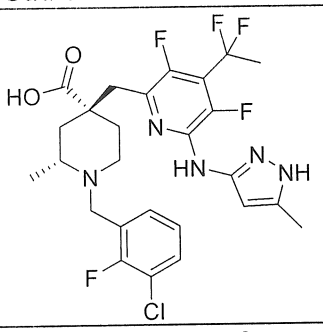
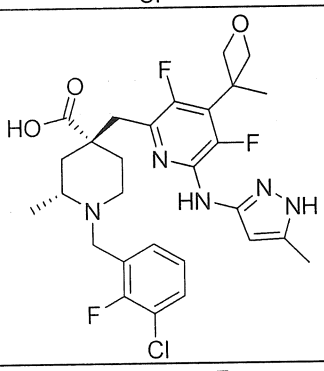
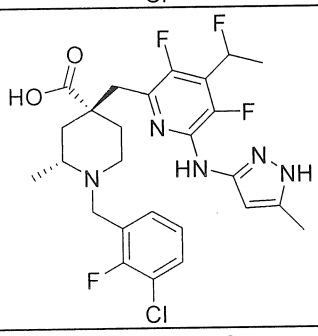
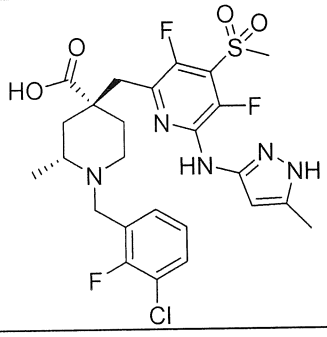
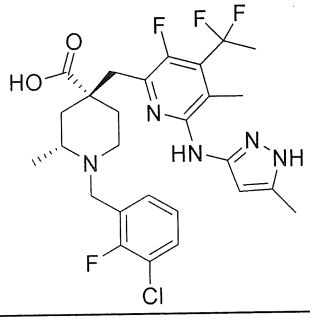
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
342.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	560
343.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	504
344.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((4-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	473
345.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(triflorometoxy)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	556
346.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(triflorometoxy)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	574

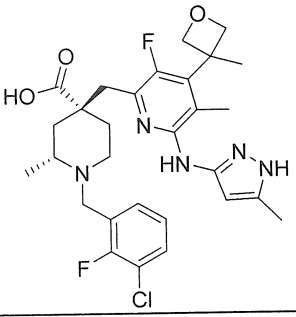
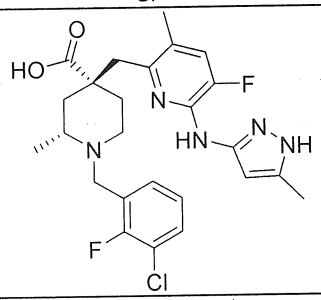
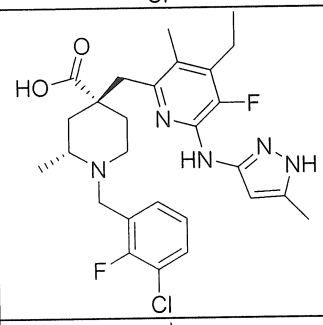
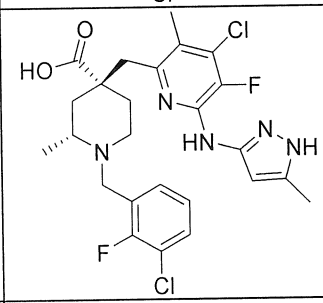
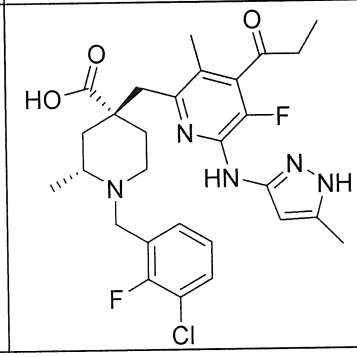
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
347.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-3-(trifloromethyl)pyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	541
348.		Axit 1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)-4-((4-etyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	522
349.		Axit 4-((4-axetyl-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2,6-diflorobenzyl)piperidin-4-carboxylic	536
350.		Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	528
351.		Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	514

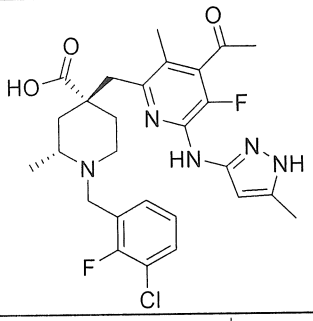
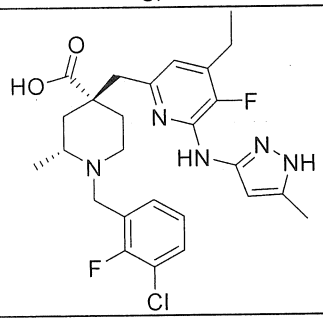
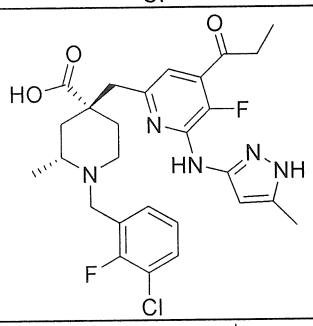
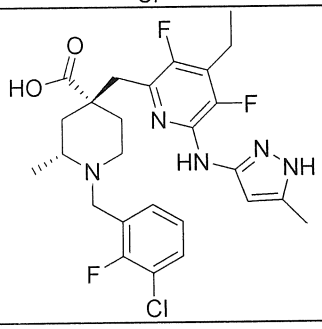
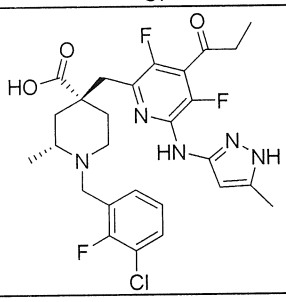
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
352.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-floro-3-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	581
353.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	568
354.		Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3-cloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	548
355.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	549
356.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	563

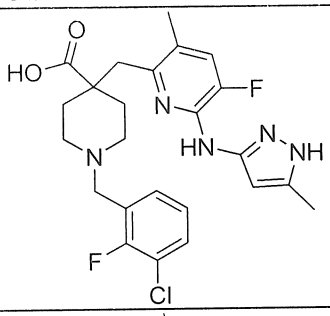
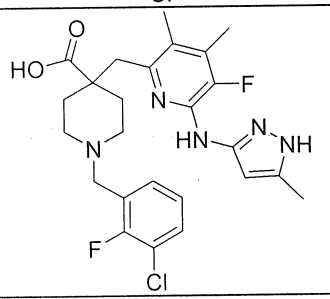
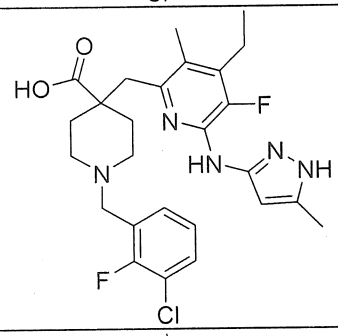
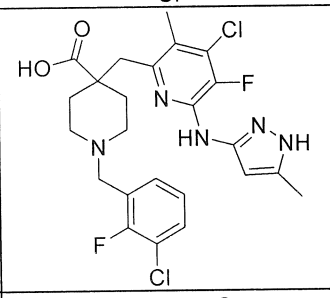
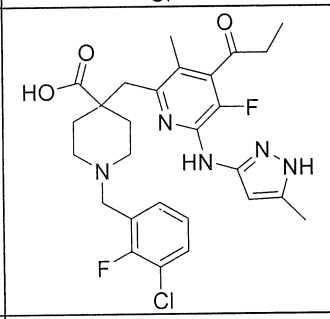
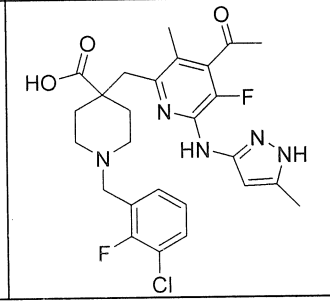
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
357.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	550
358.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3'-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	563
359.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,3'-dimetyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	577
360.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	564
361.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-cloro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	583

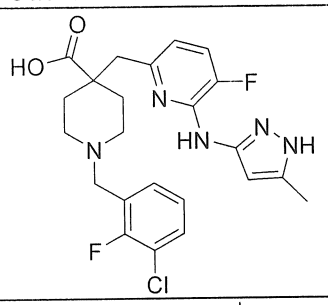
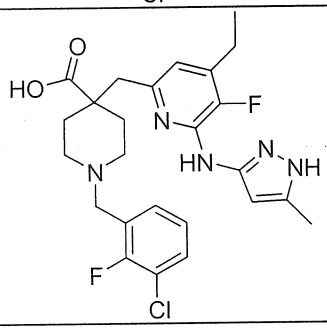
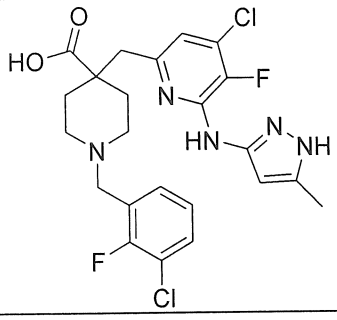
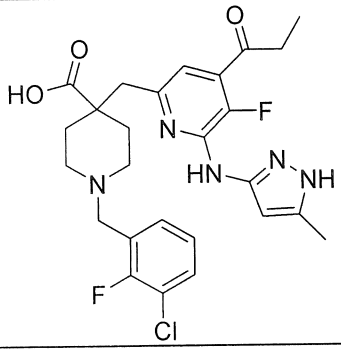
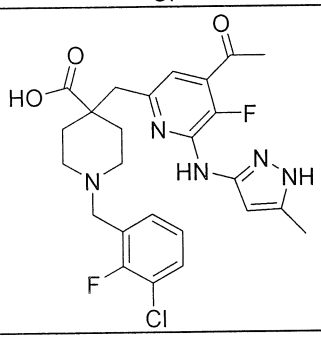
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
362.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-cloro-3-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	598
363.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-cloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	584
364.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-(2,6-difloro-3-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)benzyl)piperidin-4-carboxylic	493
365.		Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	550
366.		Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	546

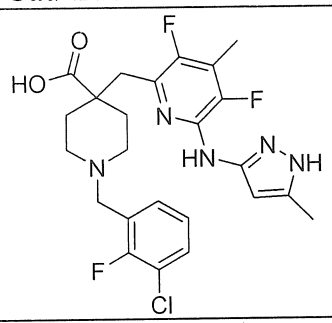
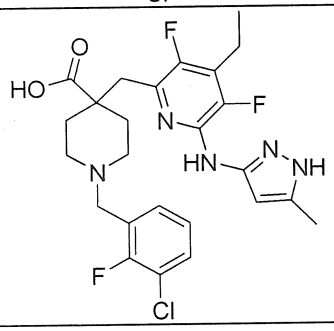
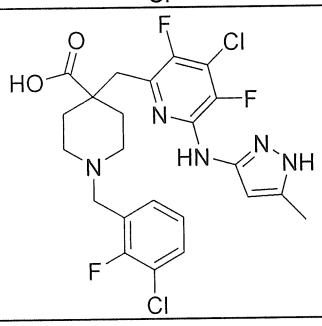
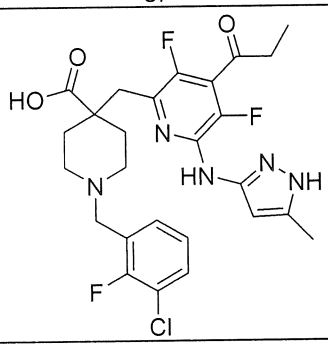
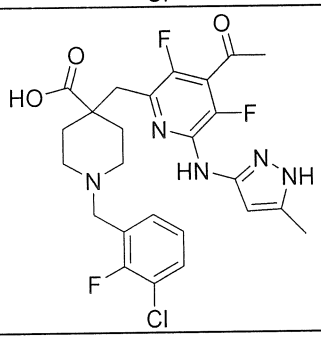
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
367.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	572
368.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	578
369.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-(1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	554
370.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	586
371.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	568

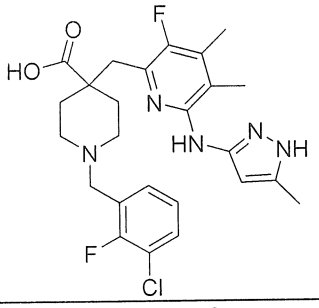
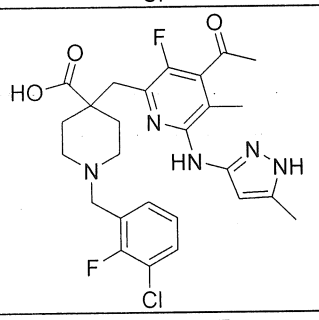
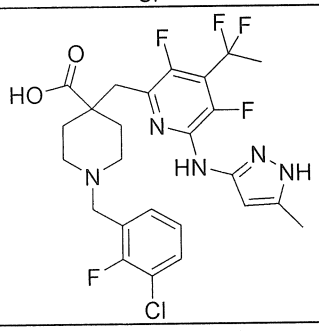
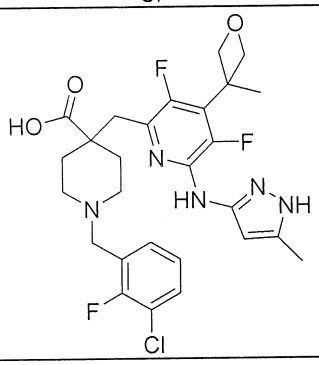
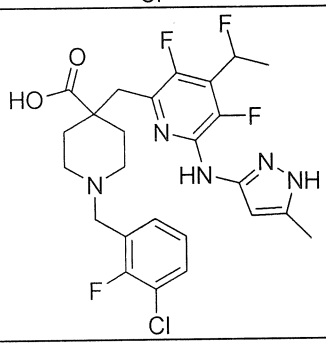
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
372.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	574
373.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	504
374.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	532
375.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	538
376.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	560

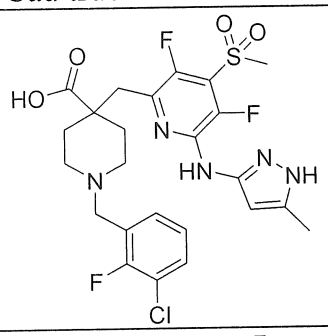
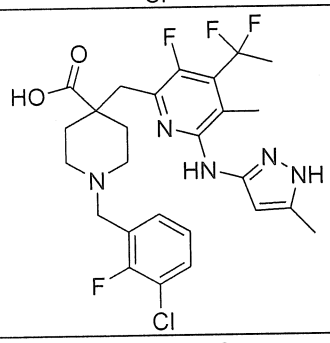
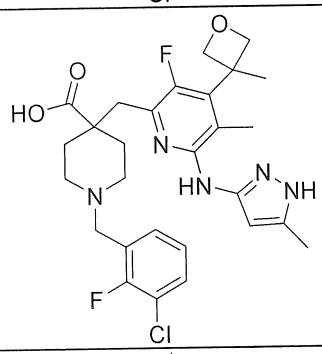
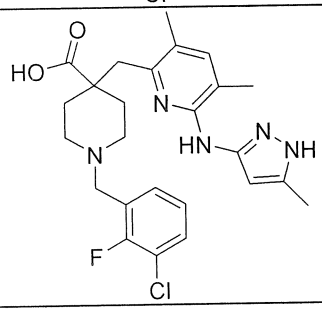
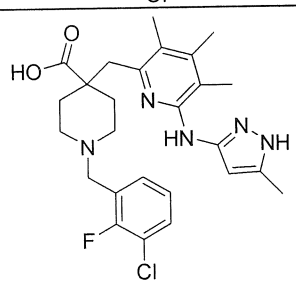
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
377.		Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	546
378.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	518
379.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	546
380.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	536
381.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	564

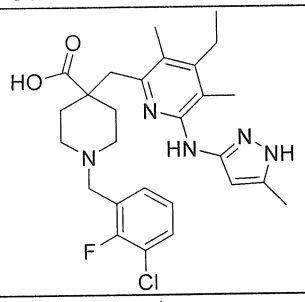
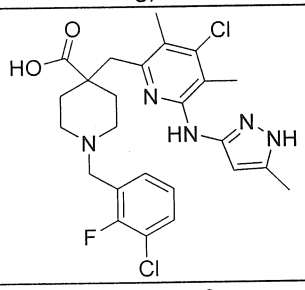
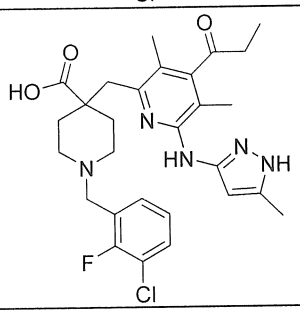
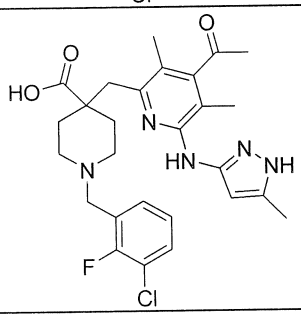
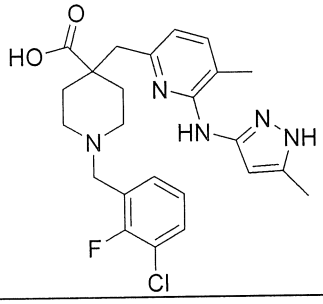
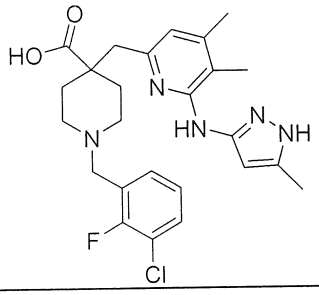
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
382.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	490
383.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-metyl-5-floro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	504
384.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	518
385.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	524
386.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	546
387.		Axit 4-((4-axetyl-3-metyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	532

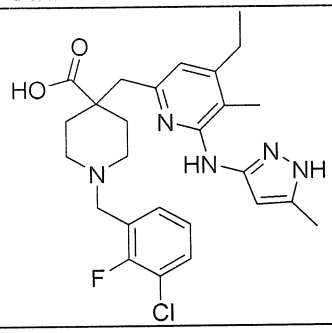
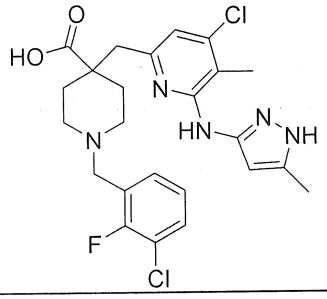
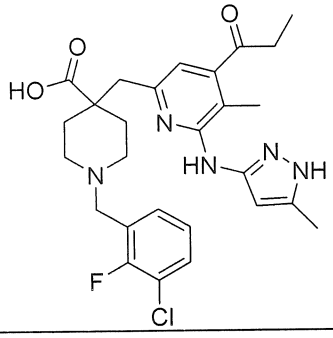
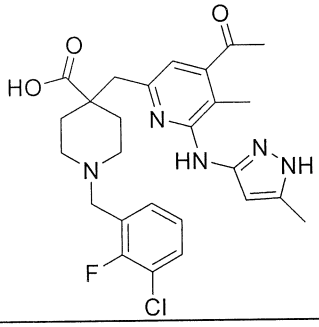
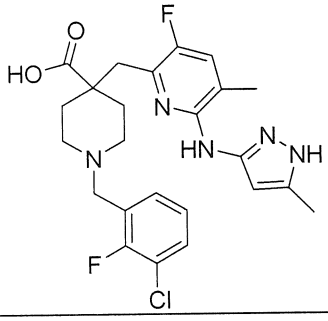
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
388.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	476
389.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	504
390.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	510
391.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	532
392.		Axit 4-((4-axetyl-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	518

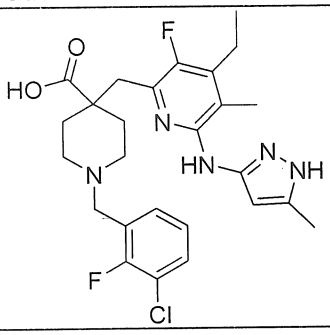
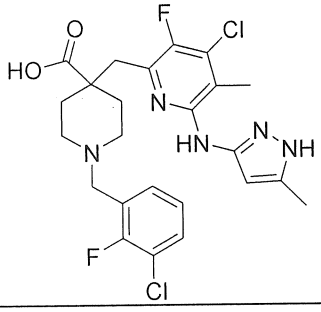
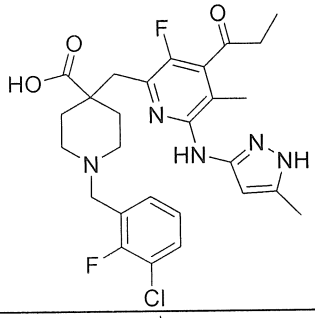
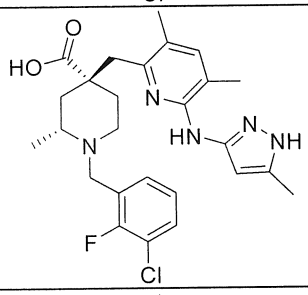
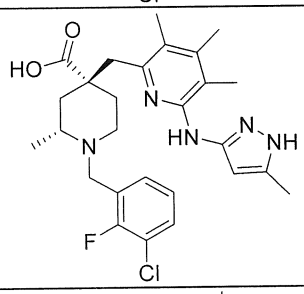
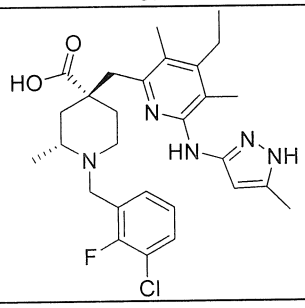
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
393.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	508
394.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	522
395.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	528
396.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	550
397.		Axit 4-((4-axetyl-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	536

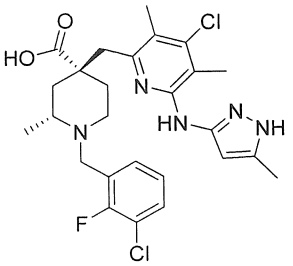
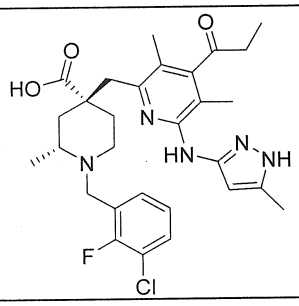
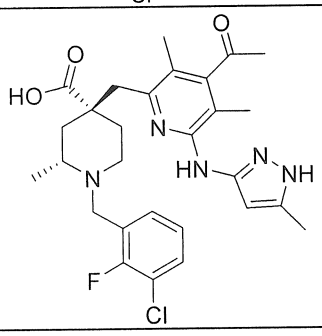
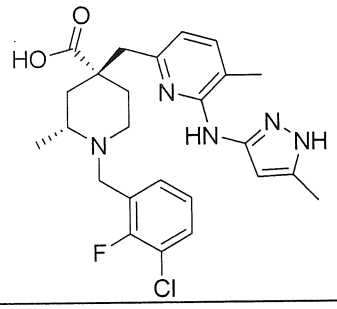
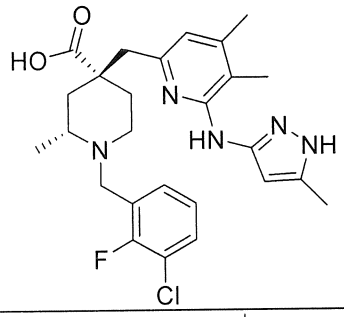
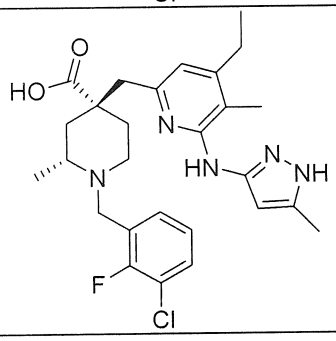
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
398.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	504
399.		Axit 4-((4-axetyl-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	532
400.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	558
401.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	564
402.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-(1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	540

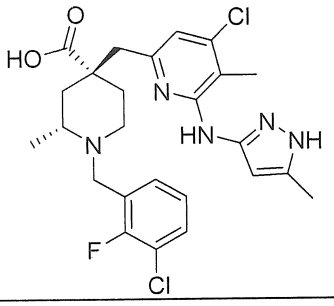
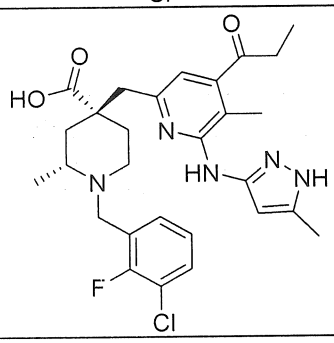
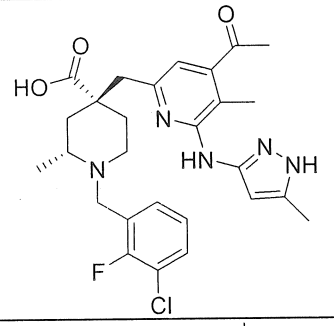
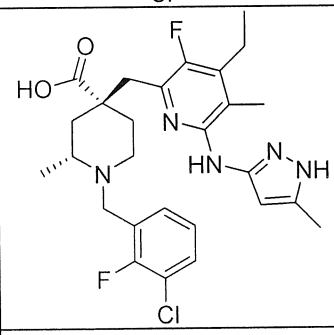
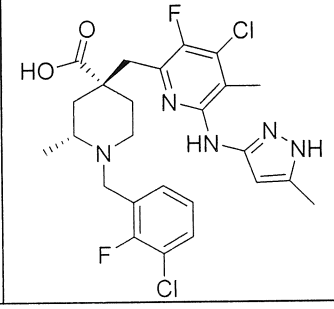
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
403.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(metylsulfonyl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	572
404.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	554
405.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	560
406.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	486
407.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,4,5-trimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	500

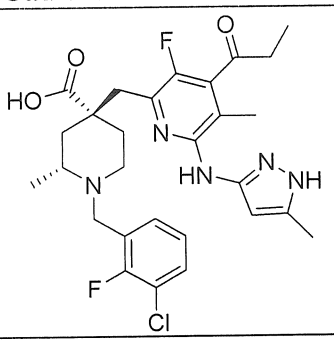
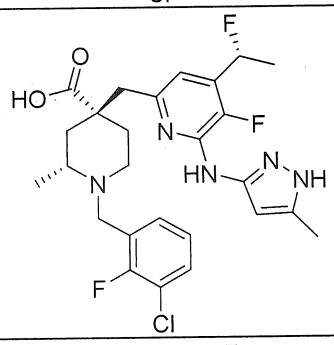
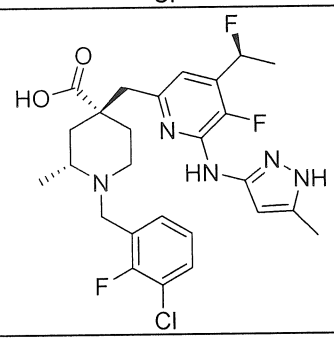
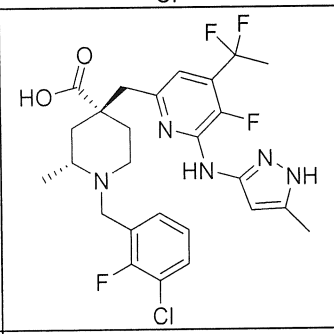
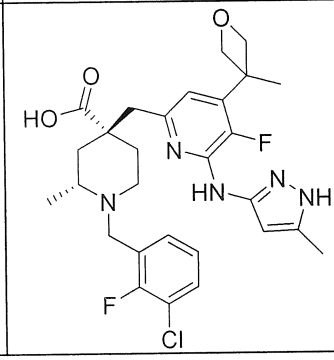
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
408.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	514
409.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	520
410.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	542
411.		Axit 4-((4-axetyl-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	528
412.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	472
413.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	486

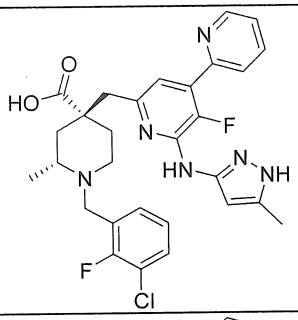
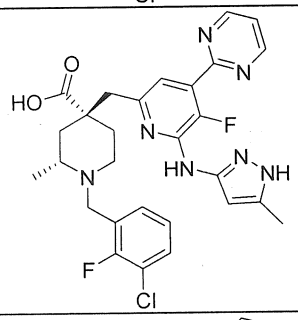
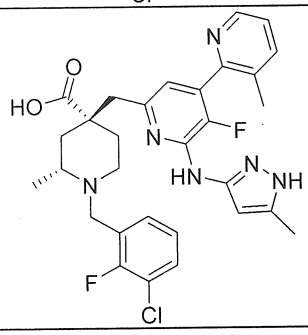
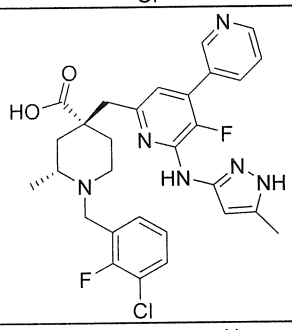
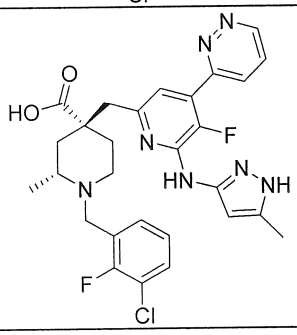
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
414.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	500
415.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	506
416.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	528
417.		Axit 4-((4-axetyl-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)piperidin-4-carboxylic	514
418.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	490

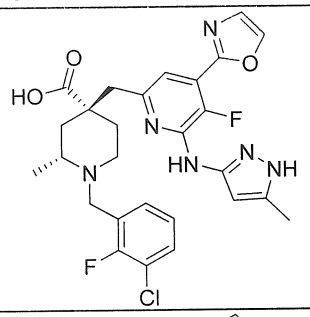
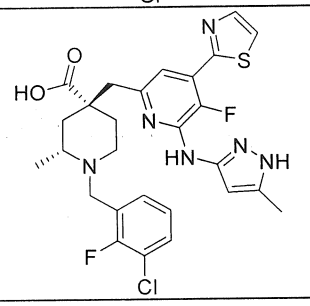
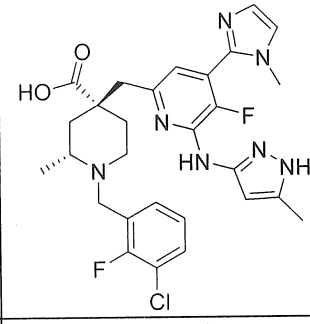
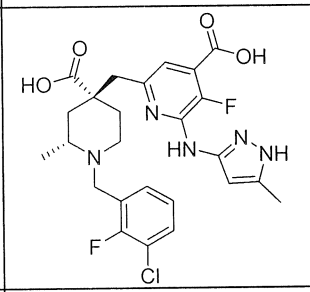
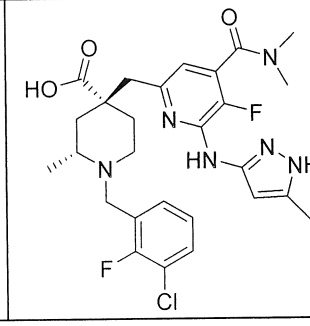
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
419.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	518
420.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	524
421.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	546
422.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	500
423.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((3,4,5-trimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	514
424.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	528

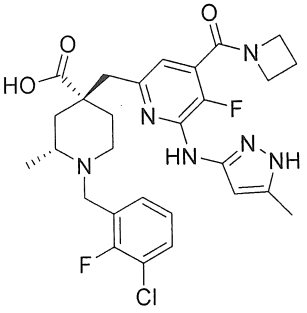
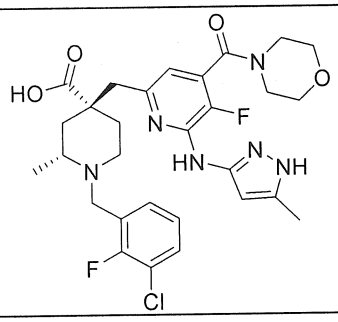
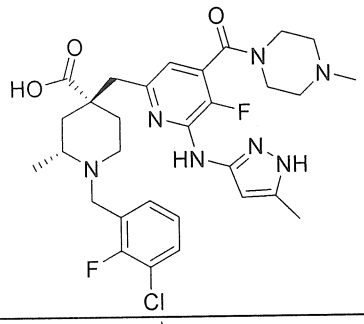
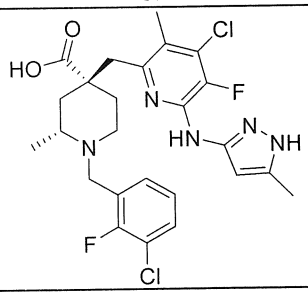
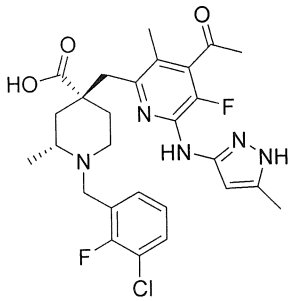
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
425.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	534
426.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	556
427.		Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-3,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	542
428.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	486
429.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4,5-dimetyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	500
430.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	514

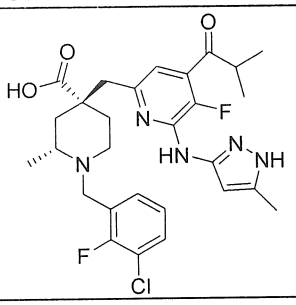
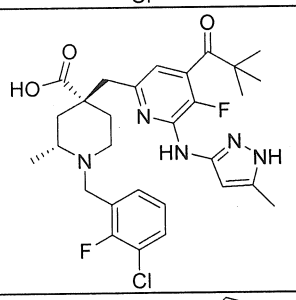
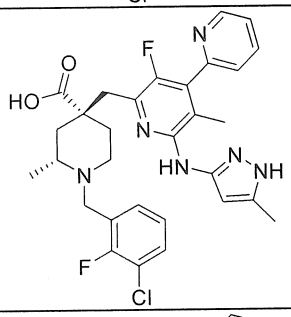
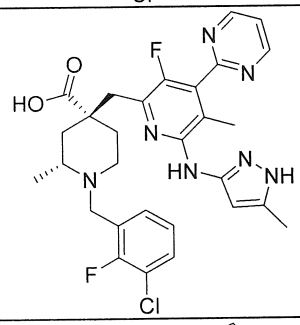
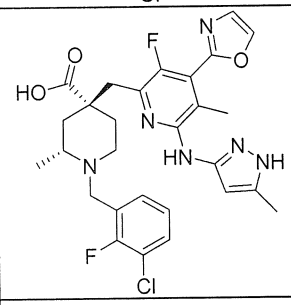
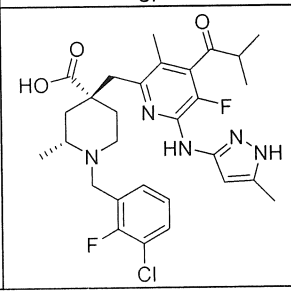
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
431.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	520
432.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metyl-4-((5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	542
433.		Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	528
434.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-etyl-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	532
435.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	538

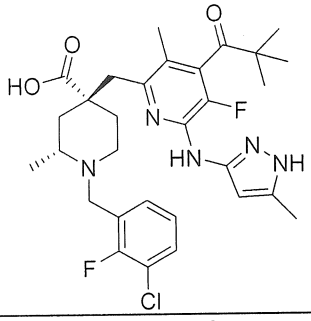
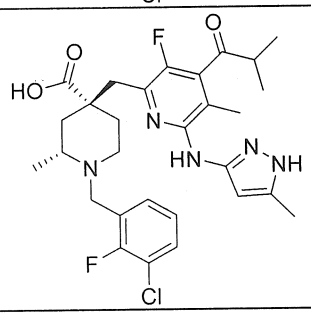
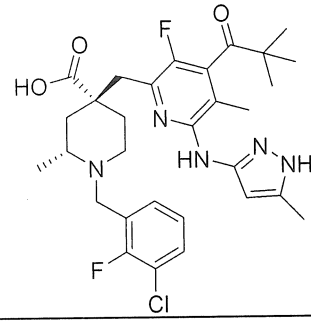
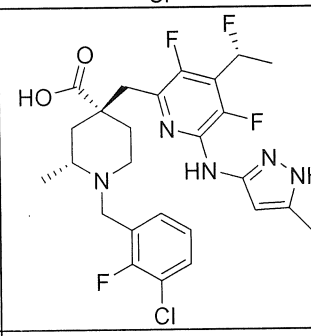
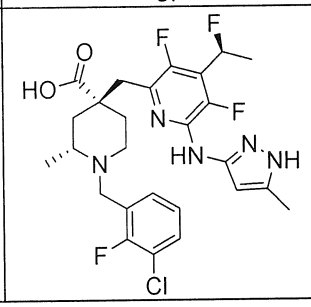
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
436.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-propionylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	560
437.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-((R)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	536
438.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-((S)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	536
439.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	554
440.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(3-metyloxetan-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	560

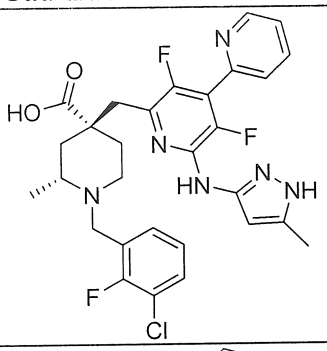
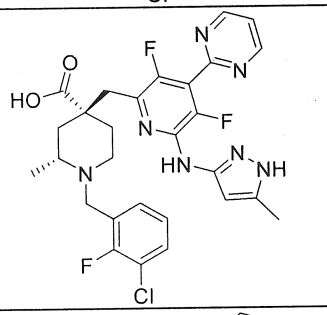
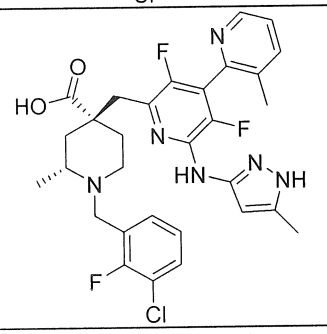
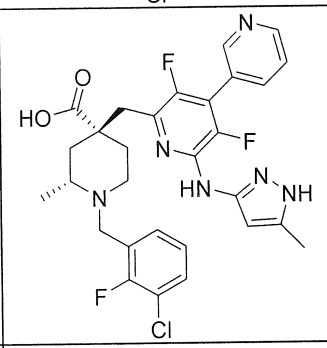
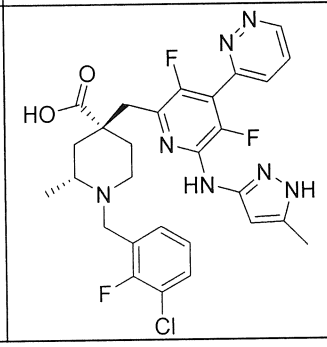
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
441.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5'-floro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	567
442.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	568
443.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5'-floro-3-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	581
444.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5'-floro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[3,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	567
445.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyridazin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	568

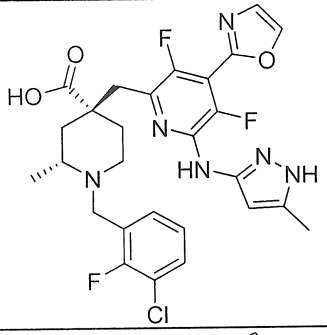
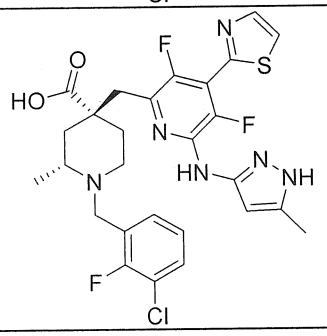
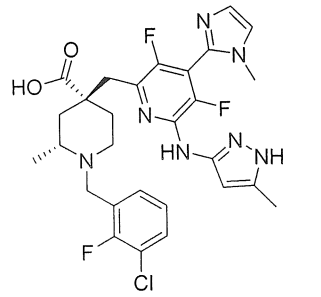
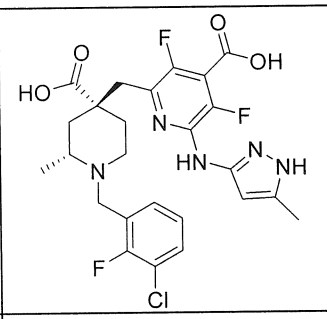
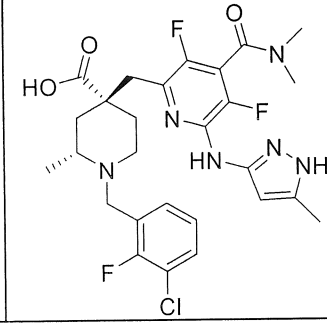
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
446.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	557
447.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	573
448.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	570
449.		Axit 6-(((2R,4R)-4-carboxy-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-3-floro-2-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)isonicotinic	534
450.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(dimetylcarbamoyl)-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	561

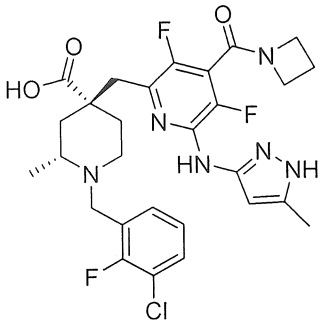
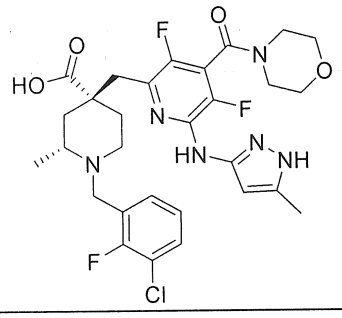
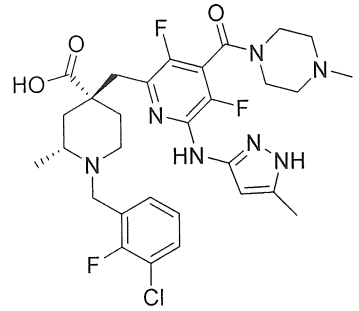
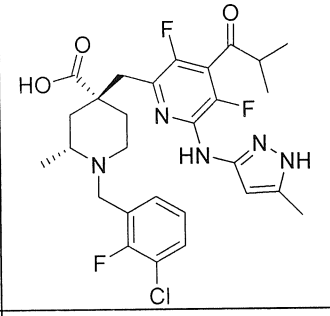
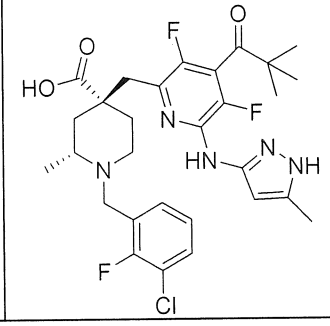
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
451.		Axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-cacbonyl)-5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	573
452.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	603
453.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	616
454.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-cloro-5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	538
455.		Axit (2R,4R)-4-((4-axetyl-5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	546

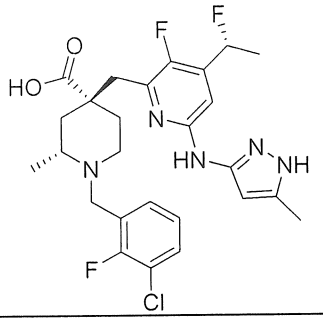
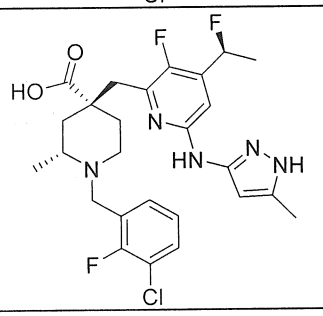
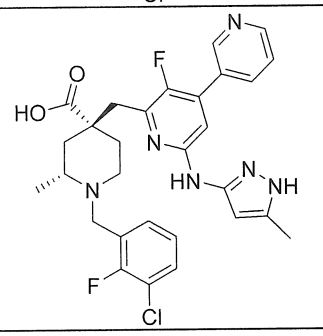
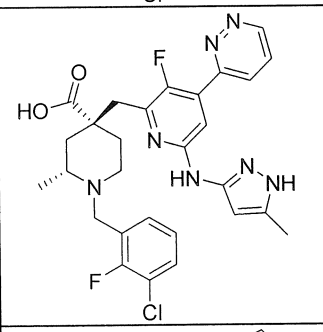
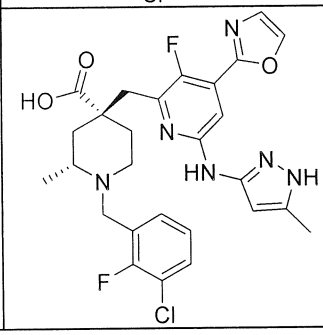
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
456.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-isobutyryl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	560
457.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-pivaloylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	574
458.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-floro-5'-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	581
459.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	582
460.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	571
461.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-4-isobutyryl-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	574

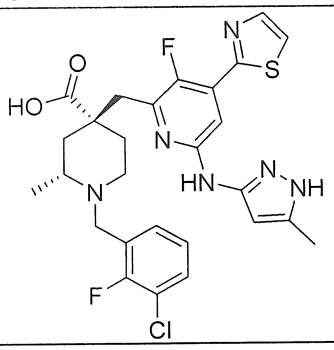
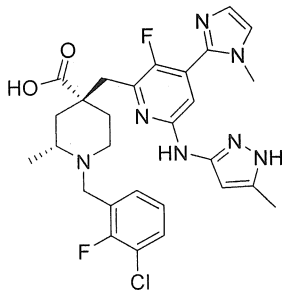
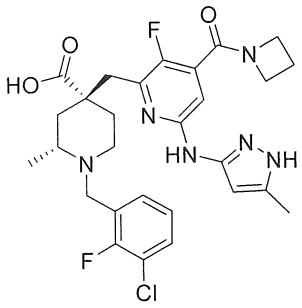
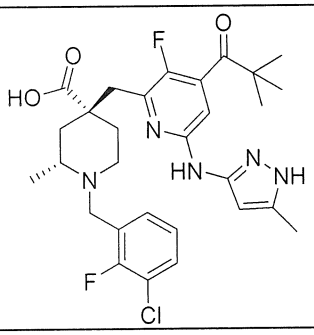
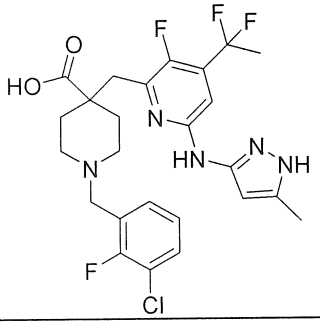
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
462.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((5-floro-3-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-pivaloylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	588
463.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-isobutyryl-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	574
464.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-5-metyl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-pivaloylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	588
465.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-((R)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	554
466.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-((S)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	554

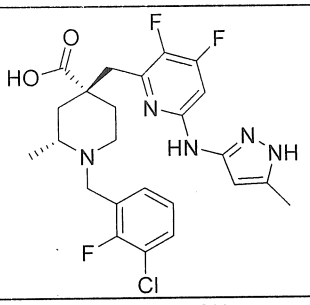
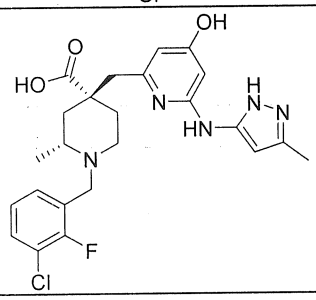
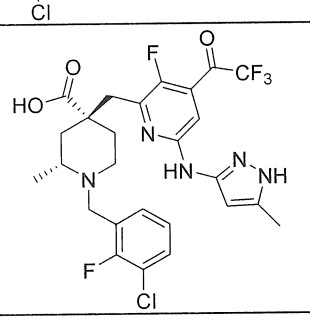
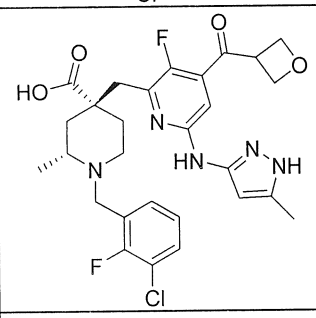
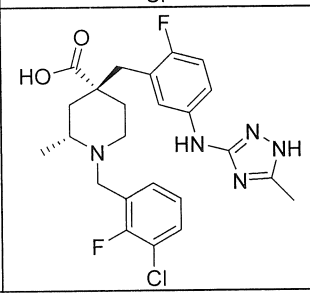
Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
467.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3',5'-difloro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	585
468.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	586
469.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3',5'-difloro-3-metyl-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	599
470.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3',5'-difloro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[3,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	585
471.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyridazin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	586

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
472.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	575
473.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	591
474.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	588
475.		Axit 2-(((2R,4R)-4-carboxy-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-yl)metyl)-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)isonicotinic	552
476.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(dimetylcarbamoyl)-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	579

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
477.		Axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-cacbonyl)-3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	591
478.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	621
479.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(4-metylpiperazin-1-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	634
480.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-4-isobutyryl-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	578
481.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,5-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-pivaloylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	592

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
482.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-((R)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	536
483.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-((S)-1-floroetyl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	536
484.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3'-floro-6'-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-[3,4'-bipyridin]-2'-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	567
485.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(pyridazin-3-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	568
486.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	557

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
487.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	573
488.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	570
489.		Axit (2R,4R)-4-((4-(azetidin-1-cacbonyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	573
490.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-pivaloylpyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	574
491.		Axit 1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-(1,1-difloroetyl)-3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic	540

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	MS: $(M+H)^+$
492.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3,4-difloro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	508
493.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((4-hydroxy-6-((3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	508
494.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(2,2,2-trifloroaxetyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	586
495.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-((3-floro-6-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-4-(oxetane-3-cacbonyl)pyridin-2-yl)metyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	574
496.		Axit (2R,4R)-1-(3-cloro-2-florobenzyl)-4-(2-floro-5-((5-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)amino)benzyl)-2-metylpiperidin-4-carboxylic	490

Thử nghiệm dược lý

Lưu ý rằng chất ức chế chọn lọc Aurora A, LY3295668, hiện nay đang phát triển lâm sàng được sử dụng làm hợp chất đối chứng.

Ví dụ A: Đánh giá tác dụng ức chế Aurora A và Aurora B - Thử nghiệm kinaza

Hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm chống lại Aurora A và Aurora B được

xác định theo phương pháp dưới đây.

Giá trị IC_{50} của Aurora A và Aurora B kinaza được thực hiện bởi Sundia MediTech Co.Ltd. bằng cách sử dụng thử nghiệm dịch chuyển độ di động. Và các kết quả được thể hiện trong bảng A.

Phương pháp thử nghiệm:

(1) Chuẩn bị 1x đệm kinaza [50 mM axit 4-(2-hydroxyetyl)-l-piperazinetansulfonic (HEPES), PH 7,5, 0,01% Brij-35, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM dithiothreitol (DTT)].

(2) Chuẩn bị hợp chất:

Hợp chất thử nghiệm được hòa tan bằng DMSO. Hợp chất thử nghiệm được pha loãng lên đến 100x nồng độ cuối cùng trong đĩa 384 giếng. Chuyển 250nL dung dịch pha loãng hợp chất vào đĩa thử nghiệm 384 giếng sử dụng Echo 550. 100% DMSO 250nL được bổ sung vào giếng đối chứng âm và giếng đối chứng dương.

(3) Chuẩn bị 2,5x dung dịch enzym bằng cách sử dụng 1x đệm kinaza ở trên.

(4) Bổ sung 10μL 2,5x dung dịch enzym vào giếng chứa hợp chất và giếng đối chứng dương của đĩa thử nghiệm 384 giếng. Bổ sung 10μL 1x đệm kinaza vào giếng đối chứng âm.

(5) Đĩa 384 giếng được ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 30 giây và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút.

(6) Hỗn hợp của ATP và cơ chất kinaza 21 có nồng độ cuối cùng bằng 25/15x được điều chế bằng 1x đệm kinaza.

(7) Bổ sung 15μL hỗn hợp 25/15x ATP và dung dịch cơ chất kinaza 21 để bắt đầu phản ứng.

(8) Đĩa 384 giếng được ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 30 giây và được ủ ở nhiệt độ trong phòng.

(9) 30μL đệm dừng và phát hiện được bổ sung để làm dừng phản ứng kinaza và ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 30 giây.

(10) Thu dữ liệu trên Caliper EZ ReaderII.

Phân tích dữ liệu:

Công thức:

$$\%\ \text{ức chế} = \frac{\%\text{chuyển hóa\_tối đa} - \%\text{chuyển hóa\_mẫu}}{\%\text{chuyển hóa\_tối đa} - \%\text{chuyển hóa\_tối thiểu}} \times 100$$

% chuyển hóa_mẫu là dữ liệu về tỷ lệ chuyển hóa của mẫu. % chuyển hóa_tối thiểu là giá trị trung bình của đối chứng âm (dữ liệu về tỷ lệ chuyển hóa mà không hoạt hóa enzym). % chuyển hóa_tối đa là giá trị trung bình của đối chứng dương (dữ liệu về tỷ lệ chuyển hóa mà không có hợp chất).

Lắp khít đường cong:

Log của nồng độ trên trục X, và phần trăm ức chế trên trục Y. Lắp đường cong hiệu ứng định lượng của log (chất ức chế) với đáp ứng - Độ dốc thay đổi

trong GraphPad Prism5 thu được giá trị IC_{50}. Công thức được sử dụng là Y=đáy+(trên-đáy)/ (1+10^((LogIC_{50}-X)*HillSlope)).

Bảng A

Ví dụ	Aurora A IC_{50}/nM	Tỷ lệ IC_{50} Aur B/ Aur A
1	1,3	2288
2	2,9	1236
5	0,59	1311
6	0,33	6112
8	1,2	1288
10	1,0	979
11	0,64	2264
12	2,4	2560
15	0,55	1755
16	1,7	1812
17	3,2	2974
21	3,1	1789
23	0,91	613
26	2,9	1499
27	0,81	622
29	1,4	586
30	1,1	782

Ví dụ	Aurora A IC_{50}/nM	Tỷ lệ IC_{50} Aur B/ Aur A
33	1,5	3757
35	1,9	2403
38	0,85	986
39	0,57	3019
41	2,7	3682
45	0,88	523
49	0,7	443
50	0,52	845
51	0,22	2833
52	1,3	1285
53	0,55	562
54	0,43	2041
55	0,88	3835
66	0,57	716
67	1,6	759
69	0,91	1444
72	0,64	582

Ví dụ	Aurora A IC_{50}/nM	Tỷ lệ IC_{50} Aur B/ Aur A
73	0,76	779
74	0,67	3358
78	0,37	1219
79	0,61	2036
81	0,77	1353
84	1,4	4026

Ví dụ	Aurora A IC_{50}/nM	Tỷ lệ IC_{50} Aur B/ Aur A
90	0,54	1479
91	1,1	451
92	0,74	4393
102	0,93	804
LY3295668	1,0	741

Kết quả là, hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế cao chống lại Aurora A và hoạt tính ức chế Aurora B thấp, so với hợp chất đối chứng, LY3295668. Điều này chứng minh rằng hợp chất theo sáng chế có tính chọn lọc đối với Aurora A.

Ví dụ B: Thử nghiệm tăng sinh tế bào

Quá trình phân tích sự tăng sinh tế bào NCI-H2171 và NCI-H446 được tiến hành bởi CellTiter-Glo (Promega, Cat# G1111). Các tế bào lần lượt được thu trong thời gian sinh trưởng theo loga và được đếm bằng thiết bị đếm tế bào hồng cầu. Khả năng sống của tế bào là trên 90% bằng cách loại trừ bằng trypan xanh. Điều chỉnh nồng độ tế bào NCI-H2171 và NCI-H446 đến $1,0\times10^5$ tế bào/mL bằng môi trường hoàn chỉnh (môi trường RPMI-1640 được bổ sung 10% (thể tích) huyết thanh thai bò). 100 µL/huyền phù tế bào được bổ sung vào đĩa 96 giếng, và mật độ tế bào cuối cùng là $1,0\times10^4$ tế bào/giếng. Đĩa này sẽ được nuôi cấy qua đêm trong 5% CO_2 và 95% độ ẩm ở nhiệt độ 37°C. Vào ngày tiếp theo, hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO là dung dịch gốc. Sau đó, nồng độ hợp chất khác nhau được bổ sung vào đĩa 96 giếng. Các đĩa này sẽ được nuôi cấy trong 5 ngày, sau đó được đo bằng các phương tiện của thử nghiệm CellTiter-Glo. 50µL/tế bào CellTiter-chất phản ứng Glo được bổ sung vào đĩa 96 giếng. Ủ sốc trong 5 phút và sau đó ủ yên trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Ghi chép giá trị độ phát sáng bằng cách sử dụng thiết bị đo quang phổ vi đĩa (Spark, Tecan). Lắp giá trị này bằng cách sử dụng GraphPad 8.0 và thu được giá trị IC_{50}.

Công thức:

Sự sống (%)= (Độ phát sáng $_{\text{thử nghiệm}}$- Độ phát sáng $_{\text{đối chứng trong môi trường}}$)/(Độ phát sáng $_{\text{đối chứng chứa tế bào}}$- Độ phát sáng $_{\text{đối chứng trong môi trường}}$)×100%

Kết quả IC_{50} của hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong bảng B.

Bảng B

Ví dụ	NCI-H2171 IC_{50}/nM	NCI-H446 IC_{50}/nM
5	30	80
6	55	103
8	75	119
30	62	128
49	18	24
50	25	73

Ví dụ	NCI-H2171 IC_{50}/nM	NCI-H446 IC_{50}/nM
53	57	154
69	41	87
72	23	56
73	27	63
78	13	32
LY3295668	47	67

Kết quả là, hợp chất theo sáng chế thể tác dụng ức chế tốt sự sinh trưởng tế bào.

Ví dụ C: Thử nghiệm in vivo

Nghiên cứu này để kiểm tra hiệu quả chống khối u của hợp chất thử nghiệm trong mô hình ghép khác loài bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ ở người NCI-H446 và NCI-H69 ở chuột trụi lông BALB/c. Mỗi con chuột nhắt được tiêm dưới da ở vùng sườn phải với các tế bào NCI-H446 (3×10^6) và NCI-H69 (5×10^6) trong 0,1 mL PBS và Matrigel (1:1) để phát triển khối u. Các con chuột nhắt là ngẫu nhiên về kích thước khối u và cân nặng, việc điều trị bắt đầu khi kích thước trung bình của khối u đạt đến 100-200 mm^3. Hoạt tính chống khối u được đánh giá về sự ức chế khối u tương đối (TGI).

Thể tích khối u được đo hai chiều bằng cách sử dụng compa, và thể tích này được biểu diễn là mm^3 bằng cách sử dụng công thức: $V = 0{,}5\ a \times b^2$ trong đó a và b lần lượt là kích thước theo chiều dài và rộng của khối u. Phân tích thống kê sự chênh lệch thể tích khối u giữa các nhóm được thức hiện bằng cách sử dụng ANOVA một chiều. Tất cả dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm SPSS 22.0. $p < 0{,}05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

Các kết quả được thể hiện trong bảng C.

Bảng C

Ví dụ	Liều mg/kg	Sử dụng	Tần suất dùng	Số lần điều trị/ngày	TV (mm^3)[a]	TGI TV(%)	p^b

Chất dẫn	--	po.	BIDx10 ngày, QDx19 ngày	29	1551±126	-	-
5	15	po.		29	27±5	98	0,000
49	15	po.		29	160±26	90	0,000
72	15	po.		29	176±25	89	0,000
78	15	po.		29	65±14	96	0,000
LY3295668	15	po.		29	245±27	84	0,000

Lưu ý: a.trung bình±độ lệch chuẩn; b.với chất dẫn

Ví dụ D: PK ở chuột cống

Hợp chất được hòa tan vào 10% DMSO, 30% PEG400, và 60% nước muối để thu được dung dịch. Các con chuột cống đực SD được dùng hợp chất qua đường miệng và trong tĩnh mạch. Sau đó, các mẫu trong huyết tương được thu ở 0 giờ (trước khi dùng liều), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7, 24 giờ sau khi dùng liều. Nồng độ dược chất trong huyết tương được phát hiện bằng LC-MS/MS. Thông số dược động học được tính toán bằng cách sử dụng phần mềm WinNonlin với mô hình không có vách ngăn.

Các kết quả được thể hiện trong bảng D.

Bảng D

Ví dụ	IV: 3 mg/kg		PO: 10 mg/kg			
	CL (mL/phút/kg)	Vss (L/kg)	$C_{tối\ đa}$ (ng/mL)	$AUC_{cuối\ cùng}$ (giờ*ng/mL)	F%	$t_{1/2}$ (giờ)
5	2,74	0,56	26600	179482	168	4,25
6	0,67	0,18	34900	215445	86	6,3
49	1,05	0,22	21033	201715	127	2,95
50	1,45	0,26	16100	172609	140	3,62
78	0,585	0,22	28900	235572	85,8	4,61
LY3295668	1,52	0,29	15033	91211	81	3,37

Từ các kết quả ở trên, hợp chất theo sáng chế được cho là hữu dụng làm chất chống khối u bởi vì nó không chỉ thể hiện hoạt tính ức chế sinh trưởng tế bào tốt dựa trên hoạt tính chất ức chế chọn lọc Aurora Ay. Chúng cũng thể hiện hiệu quả chống khối u tốt trong mô hình in vivo.

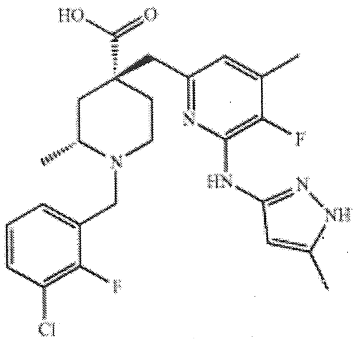
Hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được điều chế dưới dạng dược phẩm được dùng bằng nhiều đường. Tốt nhất là, dược phẩm như vậy là dùng qua đường miệng. Dược phẩm như vậy và quy trình điều chế dược phẩm là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Xem,

ví dụ, tài liệu REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995). Hợp chất có công thức I, II, III, IV, V, VI hoặc VII thường hữu hiệu trong khoảng liều rộng.

Ví dụ, liều mỗi ngày thường nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg đến khoảng 200 mg tổng liều hằng ngày, tốt hơn là từ 0,2 mg đến 50 mg tổng liều hằng ngày, tốt hơn là từ 0,2 mg đến 20 mg tổng liều hằng ngày. Trong một số trường hợp mức liều dưới giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là đủ, trong khi trong các trường hợp khác liều lớn hơn vẫn có thể được sử dụng. Khoảng liều ở trên không được dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào. Cần hiểu rằng lượng hợp chất thực tế được dùng sẽ được thực hiện bởi thầy thuốc, xét đến các trường hợp liên quan, bao gồm tình trạng bệnh cần được điều trị, đường dùng được lựa chọn, hợp chất thực tế hoặc hợp chất được dùng, độ tuổi, cân nặng, và đáp ứng của từng bệnh nhân, và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng của bệnh nhân.

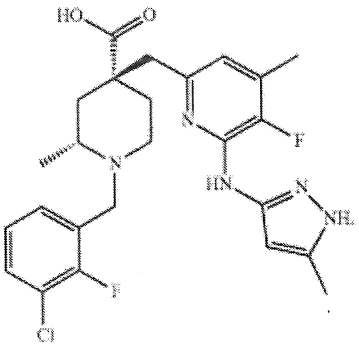
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất, trong đó hợp chất này là:



3. Dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1 và ít nhất một tá dược dược dụng.

4. Dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo điểm 2 và ít nhất một tá dược dược dụng.